

Aus der Klinik und Poliklinik
für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Kombinationstherapie mit Escitalopram und Quetiapin versus
Monotherapie mit Escitalopram:
Eine vergleichende Studie zur pharmakologischen antidepressiven
Therapie unter besonderer Betrachtung der Wirkung auf die
Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christian Schmotz
aus
München
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. Cornelius Schüle
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. Elisabeth Frieß Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Martin E. Keck
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. med. Caroline Nothdurfter
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	28.11.2013

Eidesstattliche Versicherung

Schmotz, Christian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Kombinationstherapie mit Escitalopram und Quetiapin versus Monotherapie mit Escitalopram:
Eine vergleichende Studie zur pharmakologischen antidepressiven Therapie unter besonderer
Betrachtung der Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

München, 20.03.2013

Ort, Datum

C. Schmotz

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	0
1. Einleitung	1
1.1. Die Krankheit Depression.....	1
1.1.1. Epidemiologie und Krankheitsverlauf.....	1
1.1.2. Klassifikation der Depression	3
1.1.3. Klinisches Erscheinungsbild der Depression	5
1.1.4. Hamilton-Depressions-Rating-Skala (HAM-D)	6
1.1.5. Ätiopathogenese der Depression	7
1.1.5.1. Genetische Ursachen	7
1.1.5.2. Psychosoziale Ursachen	8
1.1.5.3. Neurobiologische Ursachen.....	8
1.2. Die besondere Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HHN-Achse) bei der Depression.....	10
1.2.1. Neuroendokrinologische Grundlagen.....	10
1.2.2. Die Funktion der HHN-Achse	12
1.2.3. Die Steuerung der HHN-Achse	15
1.2.4. Depression und HHN-Achse	16
1.2.5. Grundlagen des Dex/CRH-Tests	17
1.3. Antidepressiva.....	19
1.3.1. Escitalopram (ESC)	21
1.3.1.1. Chemische Grundlagen	21
1.3.1.2. Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung.....	21
1.3.1.3. Wirkung von Escitalopram	22
1.3.1.4. Escitalopram in der antidepressiven Therapie	24
1.3.2. Quetiapin (QUE).....	25
1.3.2.1. Chemische Grundlagen	25
1.3.2.2. Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung.....	25
1.3.2.3. Wirkung von Quetiapin	26

1.3.2.4. Quetiapin in der antidepressiven Therapie.....	27
1.4. Fragestellung.....	28
2. Material und Methoden.....	29
2.1. Studienteilnehmer.....	29
2.2. Einschlusskriterien.....	30
2.3. Ausschlusskriterien.....	31
2.4. Ausgangsbedingungen	32
2.5. Studiendesign.....	33
2.5.1. Untersuchungszeitraum	33
2.5.2. Voruntersuchungen.....	34
2.5.3. Medikation	34
2.5.4. Klinische Verlaufsparemeter	35
2.5.5. Endokrine Verlaufsparemeter	35
2.6. Durchführung der Dex/CRH-Tests.....	36
2.7. Laboranalyse.....	37
2.8. Datenauswertung und statistische Analyse	38
3. Ergebnisse	40
3.1. Klinische und demographische Übersicht.....	40
3.2. Endokrinologische Daten.....	42
3.2.1. Gruppe ESC/QUE	42
3.2.1.1. Cortisol-Werte	42
3.2.1.2. ACTH-Werte.....	44
3.2.2. Gruppe ESC.....	47
3.2.2.1. Cortisol-Werte	47
3.2.2.2. ACTH-Werte.....	49
3.2.3. Vergleich der Gruppe ESC/QUE mit der Gruppe ESC	52
3.2.4. Vergleich Suppressoren mit Non-Suppressoren	56
3.2.4.1. Gruppe der Suppressoren	57
3.2.4.2. Gruppe der Non-Suppressoren	60

3.3.	Klinische Daten.....	64
3.3.1.	Vergleich Non-Responder mit Responder	64
3.3.2.	Therapieerfolge in Gruppe ESC/QUE und in Gruppe ESC	67
3.3.2.1.	Gruppe ESC/QUE.....	69
3.3.2.2.	Gruppe ESC	70
3.3.3.	Korrelation zwischen endokrinen und klinischen Parametern.....	71
4.	Diskussion	77
5.	Abkürzungsverzeichnis.....	84
6.	Tabellenverzeichnis.....	86
7.	Abbildungsverzeichnis	87
8.	Literaturverzeichnis	89
9.	Danksagung.....	103

Zusammenfassung

Eine Dysregulation des Stresshormonsystems wird derzeit von vielen Wissenschaftlern als wichtiger Bestandteil der Pathogenese der Depression angesehen. Ausgehend von der Corticoid-Rezeptor-Hypothese der Depression konnten mittlerweile zahlreiche Studien eine vorliegende Hyperaktivität der endokrinen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HHN) bei depressiven Patienten belegen. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse geht man inzwischen davon aus, dass einer Normalisierung des gestörten neuroendokrinen Gleichgewichtes eine entscheidende Bedeutung für einen nachhaltigen Therapieerfolg einer psychopharmakologischen Depressionsbehandlung zukommt.

Das Antidepressivum Escitalopram zählt zur Gruppe der sogenannten selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und ist als besonders nebenwirkungsarmes und nachweislich wirksames Medikament zur Behandlung der unipolaren Depression zugelassen. Es wird als ein Mittel der ersten Wahl verwendet und bei ungenügender Wirksamkeit gegebenenfalls um ein weiteres antidepressiv wirksames Medikament ergänzt.

Das atypische Neuroleptikum Quetiapin war eigentlich in erster Linie der Behandlung von Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises zgedacht. Allerdings erwies es sich in den letzten Jahren auch im Bereich der affektiven Erkrankungen und insbesondere bei der Depression als wirksam. Als ein möglicher Erklärungsansatz für den antidepressiven Effekt von Quetiapin könnte eine inhibierende Wirkung auf die oben erwähnte HHN-Achse dienen. In Deutschland ist Quetiapin derzeit zur wirkungsverstärkenden Verabreichung (Augmentation) ergänzend zu einem Antidepressivum zugelassen.

In der vorliegenden Arbeit sollten nun genau diese vermuteten endokrinen Effekte und die klinische Wirkung einer ergänzenden Quetiapingabe im Vergleich zur Escitalopram-Monotherapie umfassend untersucht und gegebenenfalls ein Bezug zwischen endokriner und klinischer Wirkung dargestellt werden.

Dazu wurden 40 Patienten mit einer unipolaren Depression in einem Zeitraum von 5 Wochen untersucht. Die Patienten wurden nach Diagnosestellung zwei Behandlungsgruppen zu je 20 Teilnehmern zugeteilt. 20 Patienten erhielten über den gesamten Studienzeitraum die antidepressive Kombinationstherapie aus Escitalopram und Quetiapin und 20 Patienten wurden als Kontrollgruppe analog mit einer antidepressiven Escitalopram-Monotherapie behandelt.

Da nur ein nicht randomisiertes Studiendesign praktikabel war, ließ es sich nicht vermeiden, dass tendenziell eher schwerer erkrankte Patienten mit der Kombinationsbehandlung therapiert wurden, was sich in leicht unterschiedlichen endokrinen Ausgangswerten bemerkbar machte.

Hinsichtlich der Erfassung des endokrinologischen Effektes der beiden medikamentösen Therapievarianten auf die HHN-Achse wurde der etablierte Dexamethason/CRH-Test angewendet. Dabei erhielten die Patienten am Vorabend Dexamethason, um die Achse zu supprimieren und am darauffolgenden Tag um 15 Uhr eine CRH-Stimulationsdosis, woraufhin in viertelstündlichem Abstand die Cortisol- und ACTH-Konzentrationen gemessen wurden. Dieser Dex/CRH-Test wurde vor Behandlungsbeginn (Woche 0), nach einer Woche Behandlung (Woche 1) und am Ende des 5-wöchigen Zeitraumes (Woche 5) bei allen 40 Patienten durchgeführt.

Die Beurteilung des Schweregrades der Symptome erfolgte bei allen Teilnehmern anhand der Hamilton-Depressionsskala wöchentlich über den gesamten Studienzeitraum und diente der Erfassung der klinischen Parameter.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie aus Escitalopram und Quetiapin einen Rückgang der Aktivität der HHN-Achse bewirkte, der sich in der Escitalopram-Monotherapiegruppe nicht feststellen ließ. Dieser inhibitorische Effekt von Quetiapin war besonders in der ersten Behandlungswoche ausgeprägt und trat umso deutlicher zu Tage, je ausgeprägter eine Hyperaktivität der Achse initial vorlag. In der vorliegenden Studie konnte dieser Interaktionseffekt der Kombinationstherapie auf die endokrinen Parameter besonders deutlich anhand der Veränderung des ACTH-Wertes nachgewiesen werden (ACTH-AUC: $F = 3,638$, $df = 1,547$, $p = 0,049$), während die restlichen Werte nur einen statistischen Trend erkennen ließen. Am deutlichsten fiel die Abnahme der Aktivität des Stresshormonsystems in der Untergruppe der Non-Suppressoren – also bei denjenigen Patienten mit einer hohen endokrinen Ausgangsaktivität – aus. Hier ergab sich sowohl für ACTH als auch für Cortisol ein signifikanter Einfluss der Kombinationsbehandlung (ACTH-AUC: $F = 6,294$, $df = 1,091$, $p = 0,025$; COR-AUC: $F = 4,611$, $df = 1,275$, $p = 0,042$). Die Escitalopram-Monotherapie bewirkte dagegen erwartungsgemäß keinen Rückgang der Aktivität der HHN-Achse.

Sowohl die Kombinationstherapie als auch die Monotherapie mit Escitalopram erwiesen sich in der Studie als klinisch antidepressiv wirksam. Aufgrund der geringen Fallzahl der Studie mit 40 Teilnehmern konnte in dieser Arbeit kein Unterschied in der Wirksamkeit belegt werden.

Bei der Betrachtung des Einflusses der endokrinen Wirkung auf den klinischen Effekt kam der Aktivitätsminderung der HHN-Achse in der ersten Therapiewoche eine Bedeutung als prädiktiver Indikator für den Therapieerfolg nach 5 Wochen zu. Dabei ließ sich auch ein Einfluss des „Cortisol-Improvements“ (Rückgang der Cortisolausschüttung) auf den

Rückgang der Symptome anhand der Hamilton-Depressionsskala zeigen ($F = 4,622$, $df = 1,000$, $p = 0,038$).

Somit scheint die frühzeitige Inhibition der HHN-Achse ein bedeutender Faktor einer erfolgreichen antidepressiven Pharmakotherapie zu sein und stellt damit eine vielversprechende Möglichkeit zur Optimierung des Behandlungserfolges durch den additiven Einsatz entsprechend wirksamer Präparate – wie z.B. Quetiapin – dar.

1. Einleitung

1.1. Die Krankheit Depression

1.1.1. Epidemiologie und Krankheitsverlauf

Depressive Erkrankungen spielen in Bezug auf die Anzahl der Betroffenen, das Ausmaß der negativen Folgen für die Lebensqualität des Einzelnen und den daraus resultierenden volkswirtschaftlichen Schaden im Allgemeinen eine weltweit herausragende Rolle.

Die Weltgesundheitsorganisation WHO (2010) schätzt, dass derzeit ca. 121 Millionen Menschen weltweit an einer Depression erkrankt sind – davon 21 Millionen in Europa. In Deutschland leiden aktuell 5 Mio. Menschen – das entspricht ca. 6 % der Bevölkerung – an einer behandlungsbedürftigen Depression (Andlin-Sobocki, Jonsson et al. 2005).

In ihrer Analyse von 27 Studien konnten Wittchen und Jacobi (2005) darüber hinaus zeigen, dass die unipolare Verlaufsform der Depression mit einer 12-Monats-Prävalenz von 6,9 % die in Europa im Laufe eines Jahres am häufigsten diagnostizierte psychische Erkrankung bei Personen im Alter von 18 - 65 Jahren ist. Das geschätzte Lebenszeitrisko an einer Depression zu erkranken, liegt bei ca. 12 - 16 % (Andlin-Sobocki and Wittchen 2005). Die bipolare Depression tritt dagegen mit einer 12-Monats-Prävalenz von 0,9 % deutlich seltener auf (Wittchen and Jacobi 2005) und weist eine Lebenszeitprävalenz von ungefähr 4 % auf (Ketter 2010). Epidemiologische Untersuchungen in den USA kamen zu ähnlichen Ergebnissen und stellten eine 12-Monats-Prävalenz der Major Depression von 6,6 % und eine Lebenszeitprävalenz von 16,2 % fest (Kessler, Berglund et al. 2003). Auffällig ist dabei, dass Frauen im Vergleich zu Männern einem doppelt so hohen Risiko unterliegen an Depressionen zu erkranken (Gelenberg 2010).

Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter liegt bei einer unipolaren Depression in einem Bereich zwischen 25 und 35 Jahren. Die bipolare Erkrankung beginnt im Durchschnitt 6 Jahre früher (Weissman, Bland et al. 1996; Wacker 2000).

Die häufigste Erkrankungsform der Depression stellt die depressive Episode mit einem Anteil von 8,3 % dar, gefolgt von der Dysthymie mit 2,5 %. In 65 % der Fälle nimmt die Depression einen unipolaren Verlauf; 30 % der Fälle verlaufen bipolar (Andlin-Sobocki and Wittchen 2005; Möller, Laux et al. 2009).

Eine depressive Episode dauert mit Therapie im Durchschnitt 12 Wochen. Die Dauer von unbehandelten depressiven Episoden beträgt dagegen ca. 6 - 12 Monate. Über 70 % der depressiven Störungen nehmen einen rezidivierenden Verlauf (Andlin-Sobocki and Wittchen 2005). In einer Studie an 1500 depressiven Patienten befanden sich 74 % der Teilnehmer bereits in einer wiederholten Krankheitsphase (Hollon, Shelton et al. 2006). Im

Mittel durchläuft ein depressiver Patient im Laufe seines Lebens vier Krankheitsphasen, die im Durchschnitt alle 4 - 5 Jahre wieder auftreten und von längeren symptomfreien Phasen gefolgt werden, wobei sich die Zykluslänge mit zunehmender Lebensdauer und Krankheitsphasen eher verkürzt. Innerhalb von zwei Jahren nach Remission der Symptome kommt es bei 40 % der unipolar depressiv Erkrankten zu einem Krankheitsrezidiv, nach fünf Jahren bei 60 % und nach zehn Jahren bei 80 %. Bei 15 - 30 % der Patienten ist eine Chronifizierung der Depression zu beobachten (Möller, Laux et al. 2009).

Unter den psychischen Erkrankungen erzielt die unipolare Depression den höchsten Wert der wegen Krankheit mit Beeinträchtigung gelebten Jahre – gemessen in DALYs (engl.: disability adjusted life years) – unter Betroffenen in Europa (Olesen and Leonardi 2003). Laut Schätzungen der WHO wird die unipolare Depression im Jahr 2030 hinter HIV/AIDS und vor der koronaren Herzerkrankung den zweiten Rang in der Liste der Hauptursachen für Einschränkungen der Lebensqualität einnehmen. In den reicheren Ländern geht man sogar von Platz eins aus (Mathers and Loncar 2006).

Nicht zuletzt gehen Depressionen mit einer deutlich erhöhten Mortalität durch Suizid einher. 28 % der an einer schweren Depression Erkrankten führen einen Selbstmordversuch durch. Depressive Patienten unternehmen im Vergleich zu Gesunden 4,8-mal häufiger einen Suizidversuch und denken im Durchschnitt 2,9-mal häufiger daran, sich das Leben zu nehmen (Bernal, Haro et al. 2007). Das höchste Suizidrisiko besteht dabei offenbar während der Ersterkrankung (McGirr, Renaud et al. 2008).

Das relative Todesrisiko ist im Vergleich zu nicht-depressiven Personen auf das 1,81-fache erhöht (Cuijpers and Smit 2002), was auch dadurch mitbedingt ist, dass die Depression mit einem deutlich erhöhten Auftreten von somatischen Erkrankungen wie z.B. Herz-Kreislaufkrankungen, Arteriosklerose, Asthma bronchiale, Diabetes mellitus und Infektionskrankheiten einhergeht (Clarke and Currie 2009; Penninx and van Dyck 2010).

Aber nicht nur die individuellen Folgen, sondern auch die gesundheitsökonomischen Auswirkungen der Depression sind gravierend. Depressionen stehen mit jährlichen direkten und indirekten Krankheitskosten von 106 Milliarden in Europa an der Spitze der psychischen Erkrankungen (Andlin-Sobocki, Jonsson et al. 2005). Im Jahr 2008 wurden laut Statistischem Bundesamt (2010) in Deutschland 5,2 Milliarden Euro für die Behandlung der Depression aufgewendet. Die direkten Kosten für die Behandlung von depressiven Erkrankungen pro Patient und Jahr wurden zwischen 686 und 2073 Euro (inklusive psychischer Komorbiditäten) ermittelt (Salize, Stamm et al. 2004; Friemel, Bernert et al.

Tabelle 1. DALYs verschiedener Krankheiten in Europa im Jahr 2000:

Unipolare Depression	9270
Demenzen	4531
Alkoholabhängigkeit	4435
Schizophrenie	1609
Bipolare Depression	1541
Drogenabhängigkeit	1403
Migräne	1246
Zwangsstörungen	810
Panikstörungen	803
Epilepsie	633
Schlaflosigkeit	619
Posttraumat. Belastungsst.	462
Parkinson'sche Krankheit	428
Multiple Sklerose	303

(modifiziert nach Olesen and Leonardi 2003)

2005), die direkten und indirekten Kosten zusammen belaufen sich sogar auf 7102 Euro für die unipolare Form und 9603 Euro für die Bipolare (Andlin-Sobocki, Jonsson et al. 2005).

29,5 – 36,5 % der Patienten mit Depressionen suchen im Laufe eines Jahres eine medizinische Behandlung auf, die größtenteils in der Primärversorgung stattfindet (Bijl, de Graaf et al. 2003; Alonso, Angermeyer et al. 2004; Andlin-Sobocki and Wittchen 2005; Fernandez, Haro et al. 2007). Der Schwerpunkt der Therapie liegt dabei auf der Gabe von Antidepressiva (Wittchen and Jacobi 2005). Dabei ist zu bemerken, dass nur die Hälfte der Patienten mit einer antidepressiven Monotherapie eine vollständige Remission der Symptome erreichen (Nemeroff and Owens 2002). Innerhalb eines Zeitraums von 8 Wochen wird nur bei einem Drittel der Patienten eine Symptombefreiung erzielt (Thase 2003). Insgesamt respondieren – unabhängig von der Art des Antidepressivums – nur ca. 50 - 70 % der Patienten mit einer akuten Depression trotz angemessener Therapiedauer und -dosis ausreichend auf eine medikamentöse Therapie (Baghai, Möller et al. 2006; Papakostas 2009).

Angesichts der Bedeutsamkeit der Krankheit Depression ergibt sich daraus die Notwendigkeit einer weiteren Optimierung des Therapiekonzeptes und in diesem Zusammenhang die Suche nach noch effizienter wirksamen medikamentösen Behandlungsstrategien.

1.1.2. Klassifikation der Depression

Die Depression lässt sich sowohl anhand des internationalen standardisierten Diagnose- und Klassifikationssystems ICD-10 (engl.: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) der WHO oder mittels des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-IV) der American Psychiatric Association einordnen. Beide Systeme klassifizieren die Depression nach vorgegebenen Symptomen in Bezug auf das psychopathologische Erscheinungsbild unter Verwendung deskriptiver Begriffe wie der depressiven Episode (ICD-10) bzw. der Major Depression (DSM-IV). Dies steht im Gegensatz zu der in der Vergangenheit praktizierten Klassifikation nach vermuteter Krankheitsursache, wie z.B. endogene vs. psychogene Depression (Bourgeois 1995; Jablensky 1999). Sowohl in der ICD-10 als auch im DSM-IV wird die Depression der großen Gruppe der affektiven Störungen zugeordnet. Beide Klassifikationen unterscheiden bipolare (mit sowohl depressiven als auch manischen Phasen), unipolare und rezidivierende Verlaufsformen, sowie eine, als Dysthymia bezeichnete, über mindestens zwei Jahre anhaltende leichte Ausprägung der Depression. Des Weiteren wird je nach Anzahl der Symptome der Schweregrad der Erkrankung (leicht, mittelgradig und schwer) berücksichtigt (Paykel 2002). Um die Diagnose einer depressiven Episode bzw. Major Depression stellen zu können, müssen eine bestimmte Anzahl von geforderten Hauptsymptomen und zusätzlich häufig

auftretende Krankheitszeichen vorhanden sein. Zudem muss die Symptomatik über mindestens zwei Wochen bestehen. Sowohl organische Ursachen (z.B. neurologische Erkrankungen), als auch die Herbeiführung des Zustandes durch psychotrope Substanzen sind vor der Diagnosestellung auszuschließen (Möller, Laux et al. 2009; Dilling 2010).

Tabelle 2. Diagnostische Kriterien der depressiven Episode nach ICD-10 (nach Dilling 2010):

A) Allgemeine Kriterien

- 1.) Die depressive Episode sollte mindestens zwei Wochen dauern.
- 2.) In der Anamnese treten keine manischen oder hypomanischen Symptome auf, die schwer genug wären, die Kriterien für eine manische oder hypomanische Episode zu erfüllen.
- 3.) Die Episode ist nicht auf einen Missbrauch psychotroper Substanzen oder auf eine organische psychische Störung zurückzuführen.

B) Hauptsymptome (davon je nach Schweregrad 2 - 3 Symptome)

- 1.) depressive Stimmung, in einem für die Betroffenen deutlich ungewöhnlichen Ausmaß, die meiste Zeit des Tages, fast jeden Tag, im Wesentlichen unbeeinflusst von den Umständen und mindestens zwei Wochen anhaltend;
- 2.) Interessen- oder Freudeverlust an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren;
- 3.) verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit.

C) Nebensymptome (je nach Schweregrad soll die Gesamtzahl aus Haupt- und Nebensymptomen 4 - 8 betragen)

- 1.) Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls;
- 2.) unbegründete Selbstvorwürfe oder ausgeprägte, unangemessene Schuldgefühle;
- 3.) wiederkehrende Gedanken an den Tod oder an Suizid oder suizidales Verhalten;
- 4.) Klagen über oder Nachweis eines verminderten Denk- oder Konzentrationsvermögens, Unschlüssigkeit oder Unentschlossenheit;
- 5.) psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung;
- 6.) Schlafstörungen jeder Art;
- 7.) Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit entsprechender Gewichtsveränderung.

Im Gegensatz zu vielen organischen Erkrankungen, bei denen laborchemisch bestimmbare Parameter oder bildgebende Verfahren zur Diagnosefindung herangezogen werden können, muss die Diagnose der Depression nach wie vor ohne derlei Hilfsmittel gestellt werden. Eine Etablierung eines geeigneten messbaren Biomarkers, der beispielsweise die neuroendokrinen Auffälligkeiten bei Depressiven zuverlässig abbildet, wäre deshalb wünschenswert.

1.1.3. Klinisches Erscheinungsbild der Depression

Die depressive Episode äußert sich klinisch vor allem durch affektive Symptome wie gedrückte Stimmung, Niedergeschlagenheit, sowie Freud- und Interesselosigkeit. Oft liegt auch ein Verlust der affektiven Schwingungsfähigkeit vor, die von den Betroffenen häufig als Gefühl der Gefühllosigkeit erlebt wird (Damm, Eser et al. 2009; Möller, Laux et al. 2009). Damit einher geht in der Regel eine deutliche Verminderung von Antrieb und Aktivität. Die Psychomotorik kann in Einzelfällen sogar bis zum depressiven Stupor gehemmt sein. Andererseits kann der Antrieb auch als Ausdruck starker innerer Unruhe gesteigert sein (Agitation) (Damm, Eser et al. 2009; Möller, Laux et al. 2009). Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit sind häufig genauso wie Merkfähigkeit und Gedächtnis beeinträchtigt. Es liegt in der Regel eine Denkhemmung, Entscheidungsunfähigkeit und Grübelneigung vor. Die kognitiven Störungen können ein Ausmaß bis hin zur sogenannten „Pseudodemenz“ annehmen. Inhaltlich dominieren Gefühle der eigenen Wert- und Hilflosigkeit, sowie Schuldgefühle. Bei 40 - 80 % der depressiven Patienten bestehen Suizidgedanken. Vereinzelt tritt auch wahnhaftes – dann meist synthymes – Erleben auf (z.B. als Schuldwahn, Verarmungswahn, nihilistischer Wahn) (Damm, Eser et al. 2009; Möller, Laux et al. 2009). Interessanterweise treten derlei psychotische Symptome auch gehäuft bei Glucocorticoid-sezernierenden Tumoren oder bei einer Hochdosistherapie mit Glucocorticoiden auf, so dass man annimmt, dass sie im Rahmen der Depression auf die erhöhte Freisetzung von Corticosteroiden zurückzuführen sind (Holsboer and Ising 2008). Außerdem bestehen oft eine Reihe psychovegetativer und somatischer Symptome, unter denen Appetitlosigkeit oder gesteigerter Appetit, sowie Ein- und Durchschlafstörungen am häufigsten vorliegen. Bei einigen Patienten kommt es aber stattdessen zu einem vermehrten Schlafbedürfnis. Darüber hinaus wurden sexuelle Funktionsstörungen, Obstipation, gesteigertes Schmerzempfinden, Hypertonie und Tachykardie beobachtet (Damm, Eser et al. 2009; Möller, Laux et al. 2009). Von einer depressiven Episode mit „somatischem Syndrom“ spricht man, wenn mindestens vier Symptome mit besonderer klinischer Bedeutung vorliegen: Dazu gehören Interessenverlust, emotionale Gleichgültigkeit, Früherwachen und Morgentief, psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit, Appetit-, Gewichts- oder Libidoverlust (Dilling 2010). An körperlichen Veränderungen wurden bei depressiven Patienten bisher eine Hypercortisolämie, Veränderungen der Schlafarchitektur, Schilddrüsenfunktionsstörungen, eine Hippocampusatrophie, sowie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gefunden (Damm, Eser et al. 2009).

Das ausschlaggebende Kriterium für die Diagnose einer bipolaren Depression ist das Vorliegen einer manischen oder gemischten Phase von mindestens einer Woche Dauer in der Vergangenheit (Ketter 2010). Diese wird in hypomanisch und manisch unterschieden (Andlin-Sobocki and Wittchen 2005). Erkennbar ist die Manie an einer unangemessen euphorisch-gehobenen oder gereizten Stimmungslage, einhergehend mit Antriebssteigerung, psychomotorischer Ruhelosigkeit und vermindertem Schlafbedürfnis, Rededrang, Gedankendrängen, Ideenflucht, Ablenkbarkeit, sowie Enthemmung, Selbstüberschätzung, riskantem Verhalten und gesteigerter Libido (Damm, Eser et al. 2009; Möller, Laux et al. 2009).

Zwischen der Depression und anderen psychischen Erkrankungen bestehen zum Teil erhebliche Überschneidungen. Besonders die häufige Komorbidität mit Angststörungen ist dabei hervorzuheben und deutet auch auf Gemeinsamkeiten in der Pathogenese hin (McLaughlin, Khandker et al. 2006; Mergl, Seidscheck et al. 2007). Des Weiteren treten nicht selten auch Suchterkrankungen, Zwangsstörungen und psychosomatische Störungen gemeinsam mit einer Depression auf (Aina and Susman 2006).

1.1.4. Hamilton-Depressions-Rating-Skala (HAM-D)

Die Hamilton-Depressions-Rating-Skala (HAM-D) ist trotz vielfacher Kritik und Gegenentwürfen das weltweit am weitesten verbreitete Fremdbeurteilungsverfahren zur Quantifizierung des Schweregrades einer Depression (Hamilton 1960; Bagby, Ryder et al. 2004). Es wird speziell für klinische Fragestellungen bei der Beurteilung von Therapieeffekten im Verlauf der Erkrankung angewendet. Die HAM-D stellt eine mehrdimensionale Beurteilungsskala dar, die anfangs 17 Items (Symptome) umfasste und später auf 21 Items, mit einer maximal zu erreichenden Punktzahl von 65, erweitert wurde (Hamilton 1967). Sie beinhaltet dabei sowohl Kernsymptome der Depression, als auch psychomotorische und somatische Symptome. Aus 6 Items der HAM-D-Skala (depressive Stimmung, Schuldgefühle, Arbeit und Interessen, Hemmung, Ängste, allgemeine somatische Beschwerden) lässt sich eine Melancholiesubskala bilden, die als besonders valider Indikator für den Schweregrad der Depression gilt. Hamilton gab keine Einteilung anhand der Punktzahl vor, allerdings geht man üblicherweise ab 25 Punkten von einer schweren depressiven Störung aus (Damm, Eser et al. 2009). Als Therapie-Responder gilt, wessen Gesamtpunkte seit Beginn der Behandlung um mindestens 50 % gesunken sind. Bleiben Patienten anschließend unter 8 Gesamtpunkten, spricht man von einer Remission (Zimmerman, Chelminski et al. 2004). Interessant ist, dass höhere Werte auf der HAM-D-Skala positiv mit der Aktivität der hormonellen Stressachse zu korrelieren scheinen (Schüle, Baghai et al. 2009).

1.1.5. Ätiopathogenese der Depression

Trotz intensiver Forschung sind die pathophysiologischen Grundlagen der Depression noch nicht endgültig aufgeklärt. Man geht im Sinne des Vulnerabilitäts-Stress-Konzeptes von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese der Depression aus. Dabei spielen genetische, psychosoziale und neurobiologische Faktoren eine Rolle, die eine individuelle Krankheitsdisposition festlegen und damit die depressionsauslösende Wirksamkeit von akut auftretenden negativen psychosozialen oder biologischen Lebensereignissen bestimmen (Möller, Laux et al. 2009).

1.1.5.1. Genetische Ursachen

Die genetische Disposition zur Entwicklung einer Depression konnte bereits durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien belegt werden (Schulte-Körne and Allgaier 2008; Rice 2009). Ist ein Elternteil an einer unipolaren Depression erkrankt, beträgt das Erkrankungsrisiko der Kinder ca. 10 %, bei bipolarer Depression ca. 20 %. Die Konkordanzrate für eineiige Zwillinge liegt für die unipolare Depression bei ca. 50 % (20 % für zweieiige Zwillinge) und bei ca. 80 % für die bipolare Depression (Möller, Laux et al. 2009). Insgesamt sind wohl 30 - 40 % des Risikos für die Entwicklung einer Depression auf genetische Faktoren zurückzuführen, wobei auch Interaktionen mit Umweltfaktoren, sowie epigenetische Mechanismen eine Rolle spielen (Sullivan, Neale et al. 2000; Frodl, Reinhold et al. 2010). Im Fokus der Forschung stehen dabei Polymorphismen der Gene für den Serotonintransporter (5-HTTLPR) und den Serotonin-Rezeptor 5-HT_{1A}, die mit einer vermehrten Aktivität der Amygdala und einem Volumenverlust des Hippocampus in Verbindung gebracht werden (Risch, Herrell et al. 2009). An Letzterem soll auch eine genetische Variante für den brain-derived neurotrophic factor (BDNF) beteiligt sein (Levinson 2006; Frodl, Koutsouleris et al. 2008; Savitz and Drevets 2009). Darüber hinaus werden auch Auffälligkeiten am Noradrenalin- bzw. Cholin-Transporter ins Spiel gebracht (Hahn, Blackford et al. 2008). Auch genetische Abweichungen am CRH-1-Rezeptor und ein somit pathologisch verändertes CRH-System wurden ausfindig gemacht (Binder and Nemeroff 2010).

1.1.5.2. Psychosoziale Ursachen

Verschiedene psychosoziale Belastungs- und Umweltfaktoren können das Auftreten einer depressiven Erkrankung begünstigen. Zu diesen Faktoren zählen chronischer Stress, emotionale Traumata (sogenannte „*life events*“), soziale Konflikte (z.B. Demütigung durch Andere, Trennungen, Tod von nahestehenden Personen, als ausweglos empfundene Situationen, Arbeitslosigkeit), aber auch schwere Infektionskrankheiten, sowie negative Einflüsse auf die kindliche Gehirnentwicklung (Ravindran, Griffiths et al. 1995; Mazure 1998; Monroe, Harkness et al. 2001).

1.1.5.3. Neurobiologische Ursachen

Erste Theorien, die eine gestörte zentralnervöse Homöostase in Zusammenhang mit Depression brachten, kamen bereits gegen Ende der 1960er-Jahre auf, als man entdeckte, dass der antihypertensive Wirkstoff Reserpin, der eine Entleerung zentraler Monoaminspeicher verursacht, depressionsauslösend wirkt (Aktories 2009).

Der Monoaminmangel-Hypothese kam hierbei eine zentrale Bedeutung zu. Sie besagt, dass die Depression durch ein relatives oder absolutes Defizit der Neurotransmitter Noradrenalin (Schildkraut 1965) und/oder Serotonin (Coppin 1967) hervorgerufen sei. Aktuelle Forschungsergebnisse weisen aber ebenso Dopamin einen Anteil bei der Pathogenese der psychomotorischen, kognitiven und motivationalen Symptome der uni- und bipolaren Depression zu (Dunlop and Nemeroff 2007; Clausius, Born et al. 2009). Aktuelle Theorien beschränken sich nicht mehr nur auf den früher angenommenen Transmittermangel im synaptischen Spalt, sondern gehen von daraus resultierenden Adaptionsprozessen an den prä- und postsynaptischen Rezeptoren aus, die zur Krankheitsentstehung beitragen (Aktories 2009).

Diese Hypothesen werden hauptsächlich durch die Entschlüsselung des Wirkmechanismus der Antidepressiva gestützt, welche die Konzentration genau dieser Neurotransmitter im synaptischen Spalt unmittelbar erhöhen, wenn auch die klinisch zu beobachtende Latenzzeit von 7 - 14 Tagen bis zum Wirkungseintritt nahelegt, dass dieser eher durch reaktive Veränderungen an Rezeptoren, Signaltransduktionskaskaden und letztendlich veränderter Genexpression als durch Konzentrationserhöhung in isolierten Neurotransmittersystemen zustande kommt (Aktories 2009; Möller, Laux et al. 2009).

Eine länger andauernde Behandlung mit Antidepressiva stimuliert auf diese Weise auch die Expression sogenannter neurotropher Faktoren, besonders des BDNF, dessen Spiegel bei Depression erniedrigt ist und wahrscheinlich die Atrophie des Hippocampus und präfrontalen Cortex mitbedingt (Duman and Monteggia 2006; Frodl, Schüle et al. 2007).

Dabei ist in der wechselseitigen Beeinflussung der Glucocorticoide der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(HHN)-Achse und des BDNF wohl ein zentraler Mechanismus der Pathogenese der Depression zu suchen (Naert, Ixart et al. 2010).

Auch eine Mitbeteiligung von proinflammatorischen Cytokinen, wie IL-1, IL-6 oder TNF- α , die ihrerseits potente Stimulatoren der hypothalamischen CRH-Sekretion darstellen, und dem schmerzvermittelnden Neuropeptid Substanz-P an der Pathophysiologie der Depression sind im Gespräch (Gold and Irwin 2006; Miller, Maletic et al. 2009). Es wurde beobachtet, dass es beispielsweise nach hirnischämischen (z.B. Schlaganfall) oder entzündlichen (z.B. Multiple Sklerose) Erkrankungen des Gehirns, die mit erhöhter Freisetzung dieser Cytokine einhergehen, zu vermehrtem Auftreten der Depression kommt (O'Brien, Scott et al. 2004; Geraciotti, Carpenter et al. 2006). Auch 30 - 45 % der Patienten, die im Rahmen einer Hepatitis-C-Virusinfektion oder einer Melanom-Erkrankung mit Interferon- α behandelt werden, entwickeln im Laufe der Therapie eine Depression (Galvao-de Almeida, Guindalini et al. 2010).

Bei der Depression wurden, wie bei anderen neurologischen und psychischen Erkrankungen, bestimmte strukturelle und funktionelle Veränderungen im Gehirn nachgewiesen (Duman 2009). Unter Einsatz hochauflösender MRT-Scans und mit Hilfe von funktionellem Neuroimaging mittels PET oder SPECT konnte bei depressiven Patienten eine Volumenminderung vor allem im Subiculum des Hippocampus, im inferioren anterioren Gyrus cinguli, sowie im subgenualen präfrontalen Cortex und eine Volumenzunahme in der funktionell eng verknüpften Amygdala – allesamt wichtige Komponenten des limbischen Systems – festgestellt werden (Posener, Wang et al. 2003; Frodl, Koutsouleris et al. 2008; Konarski, McIntyre et al. 2008; Lorenzetti, Allen et al. 2009). Unklar ist bislang, ob es sich bei diesen Veränderungen um bereits bestehende auslösende Faktoren für die Depression handelt oder ob sie im Laufe der Erkrankung erworben werden.

Im Zentrum der Pathogenese der Depression stehen mit der Amygdala und dem Hippocampus die beiden wichtigsten Strukturen des mittlerweile von einigen Autoren als veraltet betrachteten Konstrukts des „Limbischen Systems“ (Damm, Eser et al. 2009). Es bezeichnet funktionell – im Sinne der Emotionsbildung – eng miteinander in Verbindung stehende Gehirnareale, zu denen meist der Hippocampus mit Fornix und Gyrus dentatus, der Gyrus cinguli, der Gyrus parahippocampalis mit Area entorhinalis, das Corpus amygdaloideum (Amygdala), die Corpora mamillaria, sowie große Teile des Riechhirns, das Induseum griseum und Anteile des Thalamus gezählt werden. Es stellt die von Paul MacLean (1952) geprägte Weiterentwicklung der Erkenntnisse von Paul Broca („grand lobe limbique“, 1878) und James Papez („Papez-Kreis“, 1937) als Übergangszone zwischen Hirnstamm und Neocortex dar. Die emotionale „Färbung“ von Sinneseindrücken als Basis für unser affektives Verhalten findet höchstwahrscheinlich in der Interaktion von limbischem System mit dem präfrontalen Cortex statt und beeinflusst indirekt auch die

Kognition, also genau diejenigen Bereiche, die bei der Depression massiv beeinträchtigt sind (Trepel 2004; Silbernagl 2005).

Eine Störung der Balance zwischen limbischen Regionen und präfrontalen Cortexarealen wurde bereits als ursächlich für die Depression postuliert und von dem Befund eines pathologisch reduzierten Glucosemetabolismus im präfrontalen Cortex (PFC) und eines gesteigerten Metabolismus in limbischen Arealen – insbesondere der Amygdala – bekräftigt (Mayberg 2003). Dieses limbisch-kortikale Missverhältnis scheint sich durch eine erfolgreiche antidepressive Behandlung zu normalisieren (Dietrich, Bonnemann et al. 2007; Mayberg 2009). Zwischen der Amygdala, die mit emotionalen Lernvorgängen in Zusammenhang steht, und dem Hippocampus, der für die Gedächtnisfunktion von zentraler Bedeutung ist, existieren wichtige Projektionen zum Hypothalamus. Aus Versuchen geht hervor, dass das limbische System auf diese Weise maßgeblich an der Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) beteiligt ist (Herman, Ostrander et al. 2005; Jankord and Herman 2008). Dabei steht besonders der Hippocampus als Modulator der HHN-Achse im Mittelpunkt und es stellt sich die Frage, in wie weit dessen Funktion durch die Hypercortisolämie und ihre Folgen bei depressiven Patienten beeinträchtigt ist.

1.2. Die besondere Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HHN-Achse) bei der Depression

1.2.1. Neuroendokrinologische Grundlagen

Die HHN-Achse besteht zum einen aus dem Hypothalamus, der anatomisch einen Teil des Zwischenhirns (Diencephalon) darstellt und den Boden des dritten Ventrikels bildet. An seiner Unterseite trägt er mehrere markante Strukturen, wie die Corpora mamillaria, das Tuber cinereum, die Eminentia mediana und das Infundibulum mit der damit verbundenen Neurohypophyse. Funktionell betrachtet, nimmt der Hypothalamus die Rolle der obersten Steuerungsinstanz des vegetativen Nervensystems und der endokrinen Organe des Körpers ein. Daher stehen die meisten seiner Kerne efferent mit den vegetativen Zentren des Hirnstamms und des Rückenmarks oder mit der Eminentia mediana zur hormonellen Beeinflussung der Hypophyse in Verbindung. Der Hypothalamus stellt im Gehirn eine integrierende Schnittstelle dar, die Einflüsse aus höheren Zentren des zentralen Nervensystems – vor allem aus dem limbischen System – verarbeitet und die hormonellen und vegetativen Abläufe im Organismus entsprechend anpasst. Er steht somit für die enge wechselseitige Beeinflussung von Psyche und Körper. Abgesehen von der bereits erwähnten neuroendokrinen Balance, sind spezialisierte Zentren des Hypothalamus für die

Aufrechterhaltung und Anpassung wichtiger Funktionen wie Körpertemperatur, Energie- und Wasserhaushalt, Schlaf-/Wachrhythmus, sowie Reproduktionsverhalten zuständig. Der Hypothalamus selbst setzt sich aus drei Gruppen von Kernen zusammen, die endokrinologisch entweder dem Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-System oder dem Hypothalamus-Hypophysenhinterlappen-System zuzurechnen sind. Die vordere Kerngruppe mit dem Nucleus supraopticus und dem Nucleus paraventricularis zählen zum neuroendokrinen System, das die Neuropeptide ADH (antidiuretisches Hormon; früher: Vasopressin) und Oxytocin produziert und diese über den Tractus supraopticohypophysealis im Hypophysenhinterlappen direkt ins Blut abgibt (Neurosekretion). Die mittlere Kerngruppe mit dem Nucleus arcuatus und den Nuclei tuberales setzt die Mehrzahl der Releasing-Hormone (Liberine) und Inhibiting-Hormone (Statine) frei, welche dann über Neurone im Tractus tuberoinfundibularis zur Eminentia mediana, einem zirkumventrikulären Organ ohne Blut-Hirn-Schranke, gelangen und dort in den Pfortaderkreislauf der Hypophyse freigesetzt werden: Es handelt sich dabei um die Neuropeptide Corticotropin-Releasinghormon (CRH), Gonadotropin-Releasinghormon (GnRH), Thyreotropin-Releasinghormon (TRH), Somatotropin-Releasing-/Inhibitinghormon (GHRH, GHIH) und Prolaktin-Releasing-/Inhibitinghormon (PRH, PIH = Dopamin). Die hintere Kerngruppe hat keine direkte endokrine Funktion, steht aber in enger Verbindung mit dem Hippocampus und ist vermutlich am negativen Feedback-Mechanismus der HHN-Achse beteiligt.

Die Hypophyse liegt in der Sella turcica des Os sphenoidale und besteht aus zwei Anteilen: dem Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse), der neuronale Zellen enthält und eigentlich eine Struktur des Hypothalamus ist und dem Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse), der eine dem Gehirn angelagerte Hormondrüse mit Epithelzellen darstellt. Die Adenohypophyse reagiert auf die hypothalamischen Hormone mit einer Sekretionssteigerung oder -senkung von ACTH (adrenocorticotropes Hormon), FSH (follikelstimulierendes Hormon), LH (luteinisierendes Hormon), TSH (thyreoideastimulierendes Hormon), GH (Wachstumshormon) und PRL (Prolaktin). Die Hormone ACTH, FSH/LH und TSH sind sogenannte glandotrope Hormone, die ihrerseits wieder endokrine Drüsen im Körper veranlassen, Hormone ins Blut abzugeben, welche dann auf die Funktion peripherer Organe Einfluss nehmen. GH und Prolaktin wirken dagegen direkt ohne eine zwischengeschaltete Hormondrüse als sogenannte Effektorhormone auf periphere Organe.

Die Peptidhormone von Hypothalamus und Hypophyse sind direkte Expressionsprodukte ihrer Gene. Sie werden in der Zelle in Sekretgranula gespeichert und nach einem adäquaten Reiz durch Exozytose sezerniert. Neben der stimulierten Sekretion findet auch eine basale Sekretion statt. Dabei ist die Steuerung von Biosynthese und Sekretion aneinander gekoppelt: Das hypothalamische Releasing-Hormon beeinflusst beispielsweise ebenso die Transkription wie auch die Freisetzung des entsprechenden Hypophysenhormons.

Peptidhormone haben im Blut lediglich eine sehr kurze Halbwertszeit, da sie schnell durch Peptidasen zersetzt werden (Trepel 2004; Silbernagl 2005).

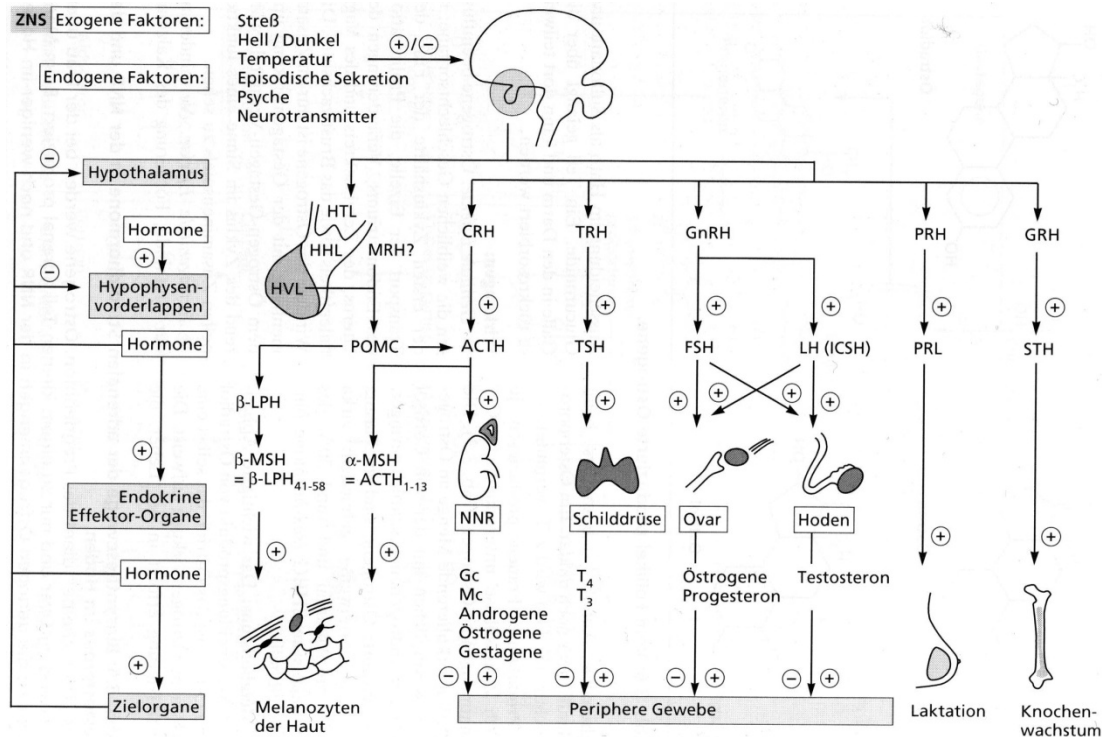


Abbildung 1. Die Hormone des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Systems (Hatz 1998)

1.2.2. Die Funktion der HHN-Achse

Die HHN-Achse ist die hormonelle Stressachse des Körpers. Sie stellt Glucocorticoide unter Basalbedingungen als auch für akute Anforderungen (z.B. bei körperlicher Arbeit, bei emotionalen Belastungen, sowie bei Krankheiten) bereit (Chrousos 2009).

Anders als die anderen Liberine wird das aus 41 Aminosäuren bestehende Neuropeptid CRH in den neuroendokrinen parvozellulären Neuronen der Nuclei paraventriculares des Hypothalamus gemeinsam mit ADH und Oxytocin synthetisiert und auf einen psychischen oder körperlichen Stressreiz hin in den Pfortaderkreislauf der Hypophyse freigesetzt (Scott and Dinan 1998; Arborelius, Owens et al. 1999). Bei der Initiierung einer Stressreaktion spielen auch Projektionen aus der Amygdala, dem Hippocampus, dem Locus coeruleus und dem präfrontalen Cortex eine Rolle (Holsboer and Ising 2008). Die Neuropeptide CRH und ADH stimulieren beide die Synthese und Freisetzung von Hypophysenhormonen, hauptsächlich des aus 39 Aminosäuren aufgebauten Peptids ACTH aus dem HVL. CRH

vermittelt diese Wirkung durch die zwei G-Protein-gekoppelten CRH-1- und CRH-2-Rezeptoren, welche in der menschlichen Hypophyse zu finden sind (Holsboer and Ising 2008). ACTH wird durch proteolytische Spaltung zusammen mit α -MSH (α -melanozytenstimulierendes Hormon) und β -Endorphin aus dem gemeinsamen Vorläuferpeptid Proopiomelanocortin (POMC) in den corticotropen Zellen des HVL produziert (Silbernagl 2005). Nach seiner Freisetzung aktiviert ACTH in der Nebennierenrinde über einen Membranrezeptor eine cAMP-vermittelte Enzymkette, die die Biosynthese und Sekretion von Glucocorticoiden und Androgenen zur Folge hat. Die ebenfalls in der Nebennierenrinde hergestellten Mineralocorticoide werden dagegen hauptsächlich über das Renin-Angiotensin-System reguliert. Glucocorticoide, mit deren Hauptvertreter Cortisol, werden in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet und gehören – genauso wie die in der Zona reticularis produzierten Androgene (vor allem Dehydroepiandrosteron, DHEA) – chemisch zur Gruppe der Steroidhormone mit der gemeinsamen Ausgangssubstanz Cholesterin. Die Synthese von Steroidhormonen erfolgt durch enzymatische Modifikation aus Vorläufermolekülen. Nachfolgend ist die Steroidhormonsynthese über Zwischenstufen dargestellt:

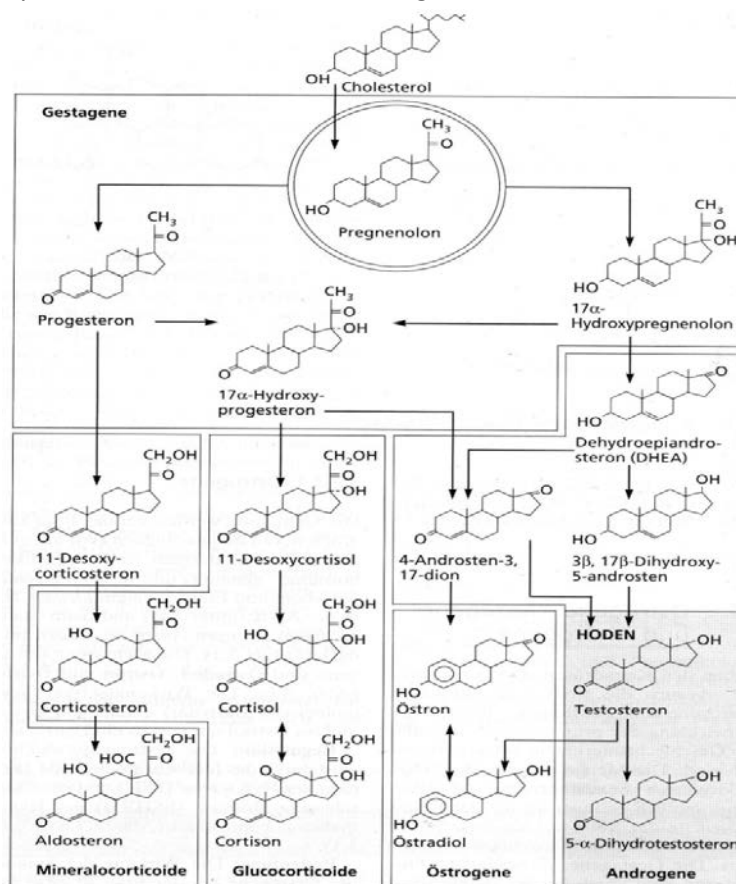


Abbildung 2. Biosynthesewege der Steroidhormone (Hatz 1998)

Steroidhormone werden nicht in der Zelle gespeichert, sondern auf einen Reiz hin innerhalb von 15 - 30 Minuten synthetisiert. Im Blut sind sie durch die Bindung an spezifische Transportproteine (cortisolbindendes Globulin, Albumin) vor schnellem Abbau und rascher Ausscheidung geschützt. Steroidhormone werden in der Leber inaktiviert und anschließend über Niere und Galle ausgeschieden (Silbernagl 2005).

Glucocorticoide binden bereits in niedriger Konzentration hochaffin an Mineralocorticoid-Rezeptoren (MR) und zum anderen an Glucocorticoid-Rezeptoren (GR), die aufgrund einer ca. 10-fach geringeren Affinität nur bei mittlerer bis hoher Konzentration besetzt sind (de Kloet, Fitzsimons et al. 2009). Beide Rezeptoren vermitteln über spezifische DNA-Bindungsstellen im Zellkern eine direkte genomische Wirkung und verändern die Expression bestimmter Gene, was unter anderem den negativen Feedback-Mechanismus der HHN-Achse beinhaltet (de Kloet 2009). Glucocorticoide lösen hauptsächlich katabole Prozesse aus, die der Wiederherstellung der Homöostase dienen. Sie wirken insbesondere katabol auf Muskulatur, lymphatisches Gewebe, Haut und Knochen. Glucocorticoide fördern die Gluconeogenese in der Leber und wirken daher diabetogen (Weber, Schweiger et al. 2000; Weber-Hamann, Kopf et al. 2005). Sie bewirken außerdem eine Supprimierung des Immunsystems und von Entzündungsreaktionen im Allgemeinen, eine Verstärkung der Catecholaminwirkung an Adrenorezeptoren, eine gesteigerte Proteolyse und Lipolyse, sowie die Unterdrückung von reproduktiven Funktionen und der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Hormonachse (Keen-Rhinehart, Michopoulos et al. 2009).

Die basale Sekretion der HHN-Achse folgt einem circadianen Rhythmus mit sekretorischen Episoden in den Morgenstunden und einer zusätzlichen Sekretionsphase zur Mittagszeit. Sie wird wahrscheinlich durch ADH sezernierende Neurone des Nucleus suprachiasmaticus reguliert und kann bei akuten Anforderungen stark gesteigert werden. Der Plasma-Cortisolspiegel erreicht zwischen 6 und 8 Uhr morgens sein Maximum und fällt im weiteren Tagesverlauf mehr und mehr ab, so dass gegen Mitternacht der niedrigste Wert erreicht wird (Nader, Chrousos et al. 2010).

Die physiologische Antwort auf einen Stressor besteht einerseits in einem schnellen Anstieg der Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin und andererseits in der verzögerten Aktivierung der HHN-Achse (Heinrichs and Koob 2004). Dabei wirkt CRH auch aktivierend auf den Locus coeruleus im Hirnstamm und fördert so eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Der negative Feedback-Mechanismus der HHN-Achse wird durch zirkulierendes Cortisol vermittelt, welches die Blut-Hirn-Schranke durchdringen kann und an spezifische Glucocorticoid-Rezeptoren im Hypothalamus bindet und so die CRH-Sekretion inhibiert (Holsboer 2000).

1.2.3. Die Steuerung der HHN-Achse

Besonders das limbische System beeinflusst die HHN-Achsenaktivität, speziell der Hippocampus, der über neuronale Verbindungen mit dem Nucleus paraventricularis des Hypothalamus kommunizieren kann. Im Hippocampus scheint besonders der Subregion des Subiculum eine wichtige Rolle bei der HHN-Achsen-Regulation zuzukommen (O'Mara 2006). Der Hippocampus selbst weist hier eine auffallend hohe Dichte an Glucocorticoid- wie auch Mineralocorticoid-Rezeptoren auf und scheint eine zentrale Rolle bei der Regulation der HHN-Achse mittels negativen Feedbacks einzunehmen. Untermauert wird dies durch Tierstudien, die zeigten, dass Läsionen des Hippocampus zu einer erhöhten Glucocorticoidausschüttung der HHN-Achse führen (Herman and Mueller 2006).

Auch die Amygdala exprimiert sowohl Glucocorticoid- wie auch Mineralocorticoid-Rezeptoren, bewirkt aber im Gegensatz zum Hippocampus bei Stimulation eine vermehrte CRH-Freisetzung aus dem Hypothalamus und blockiert so das negative Feedback der HHN-Achse (Keen-Rhinehart, Michopoulos et al. 2009).

Neben dem Hippocampus und der Amygdala ist auch der präfrontale Cortex in die komplexe Regulation der HHN-Achse involviert. Er weist hauptsächlich Glucocorticoid-Rezeptor-exprimierende Neurone auf und scheint bei der Beeinflussung der HHN-Achse durch psychogene Stressoren einen sowohl aktivierenden, als auch hemmenden Part übernehmen zu können (Sullivan and Gratton 2002).

Der Nucleus paraventricularis des Hypothalamus erhält außerdem adrenerge und noradrenerge Projektionen von Neuronen des Hirnstamms, die ihm Veränderungen der Homöostase melden, worauf eine Stressreaktion ausgelöst werden kann. Auch Schmerzreize können über direkte nozizeptive Afferenzen den Nucleus paraventricularis aktivieren (Palkovits 1999).

Eine Interaktion der HHN-Achse mit dem Immunsystem findet dadurch statt, dass Cytokine, insbesondere Interleukin-1 und TNF- α , bei Infektionen die vermehrte Freisetzung von CRH initiieren können (Himmerich, Binder et al. 2006).

Der verstärkende Effekt von ADH und Oxytocin auf die CRH-Wirkung der HHN-Achse ist aus Untersuchungen bekannt (Purba, Hoogendijk et al. 1996; Scott and Dinan 1998).

1.2.4. Depression und HHN-Achse

Die hormonelle Stressachse nimmt – wie bei anderen psychischen Erkrankungen – auch bei der Entstehung der Depression eine wichtige Rolle ein (Barden 2004).

Bereits zahlreiche Studien fanden bei depressiven Patienten erhöhte Spiegel von Cortisol und ACTH im Plasma und im Liquor (Traskman, Tybring et al. 1980; Halbreich, Asnis et al. 1985; Linkowski, Mendlewicz et al. 1985). Auch die Ausscheidung von freiem Cortisol im Urin ist erhöht (Carroll, Curtis et al. 1976). Die Nebennierenrinde selbst scheint sich während der Dauer der Krankheit sogar zu vergrößern, wobei es widersprüchliche Resultate in Bezug auf eine erhöhte Sensitivität auf ACTH gibt (Rubin, Phillips et al. 1995; Rubin, Miller et al. 2006). Insgesamt kann man die Depression endokrinologisch durchaus mit einer chronischen Stressreaktion vergleichen. Diese Befunde lassen sich auch gut mit der bekannten Beobachtung in Einklang bringen, dass an Morbus Cushing erkrankte Personen öfter depressive Symptome entwickeln (Regestein, Rose et al. 1972; Holsboer and Ising 2008).

Auch auf hypothalamischer Ebene bestätigen zahlreiche Befunde eine angenommene Hyperaktivität der HHN-Achse. Die Neuropeptide CRH, ADH und Oxytocin sind im Liquor gegenüber Gesunden genauso erhöht, wie die Anzahl an CRH, ADH und Oxytocin produzierenden Neuronen im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus. Die ebenfalls festgestellte CRH-Rezeptor-Down-Regulation im frontalen Cortex und in der Hypophyse könnte eine logische Folge dieser CRH-Hypersekretion darstellen (Raadsheer, Hoogendijk et al. 1994; Purba, Hoogendijk et al. 1996; Arborelius, Owens et al. 1999; Holsboer and Ising 2008; Nikisch 2009). Auch bei den häufig mit Depressionen assoziierten Angststörungen wird offenbar vermehrt CRH freigesetzt (Holsboer and Ising 2010).

Interessanterweise scheinen die dauerhaft erhöhten Cortisolspiegel bei der Depression kein negatives Feedback mehr auszulösen. Laut Corticoidrezeptor-Hypothese der Depression (Holsboer 2000) ist dies auf die eingeschränkte Funktionsfähigkeit der Glucocorticoid- und Mineralocorticoid-Rezeptoren, wobei von einer reduzierten limbischen GR-Funktion und einer gesteigerten MR-Funktion auszugehen ist, zurückzuführen und resultiert in unangemessen hoher und andauernder Sekretion von CRH und ADH (Barden 2004; de Kloet 2009; Nikisch 2009).

Diese Dysregulation der HHN-Achse und ihre neurobiologischen Folgen werden von vielen Wissenschaftlern als die zentralen pathophysiologischen Faktoren für die Entstehung einer Depression betrachtet. CRH wirkt hauptsächlich an CRH-1-Rezeptoren und löst Verhaltensänderungen (Schlaf, Appetit, Psychomotorik, Libido) aus, die dabei helfen sollen, mit akutem Stress fertig zu werden (Arborelius, Owens et al. 1999; Heinrichs and Koob 2004). Wenn CRH und ADH jedoch über längere Zeiträume freigesetzt werden, fördern sie das Entstehen einer Depression (de Kloet 2009). Bei Versuchstieren konnten durch zentrale Verabreichung von CRH, genauso wie durch gentechnisch erzeugte endogen erhöhte CRH-

Freisetzung, depressive Verhaltensänderungen bewirkt werden (Contarino and Gold 2002). Die exzessive Cortisol-Freisetzung führt langfristig nicht nur zu atrophischen Prozessen an Knochen (höheres Osteoporose-Risiko)(Schweiger, Weber et al. 2000), sondern passiert die Blut-Hirn-Schranke und fügt auch neuronalem Gewebe Schaden zu, indem es die Neurogenese hemmt und den Zelltod fördert – aufgrund seiner Dichte an Glucocorticoid- und Mineralocorticoid-Rezeptoren besonders im Hippocampus (Sapolsky 2000; Zobel, Jessen et al. 2008). Daraus ergibt sich ein Teufelskreis, da der Hippocampus dadurch seine inhibierende Funktion auf die HHN-Achse immer weniger ausüben kann, was eine zunehmende endokrine Dysregulation mit noch gesteigertem Hypercortisolismus nach sich zieht, was letztlich den Abbau von Gehirnsubstanz zur Folge hat. So ist als Nebeneffekt einer langfristigen Behandlung mit Corticoiden ein Cushing-Syndrom mit resultierender Hippocampus-Volumenminderung bekannt. Das Ausmaß der hypersekretorischen Tätigkeit der HHN-Achse hängt dabei maßgeblich von der Schwere der Depression ab (Kirsch, Deacon et al. 2008; Damm, Eser et al. 2009). Mehrere Studien konnten zeigen, dass sogar gesunde Probanden, die in der Familienanamnese eine hohe erbliche Belastung durch depressive Erkrankungen aufwiesen, unter einer Hyperaktivität der HHN-Achse litten (Young, Vazquez et al. 2006). Auch frühe traumatische Erfahrungen können zu einer dauerhaft erhöhten HHN-Achsen-Aktivität führen (Coplan, Abdallah et al. 2010).

Mittlerweile geht man aber davon aus, dass die gestörte Regulation der Stresshormone in kausalem Zusammenhang mit der Depression steht und dass eine Normalisierung der HHN-Störung, die der klinischen Besserung vorausgeht, den Schlüssel zu einer nachhaltig erfolgreichen Therapie darstellt (Schüle, Baghai et al. 2009).

1.2.5. Grundlagen des Dex/CRH-Tests

Der sensitivste neuroendokrinologische Funktionstest um Störungen der HHN-Achse aufzudecken, ist der sogenannte Dex/CRH-Test (Kunugi, Ida et al. 2006; Aubry, Gervasoni et al. 2007). Dabei handelt es sich um eine Kombination aus Dexamethason-Suppressions-Test und CRH-Stimulations-Test, die eine Sensitivität von über 80 % erreichen kann, wenn man den altersabhängigen Anstieg der basalen Cortisolsekretion bei der Auswertung berücksichtigt (Deuschle, Weber et al. 1998; Holsboer 2000; Watson, Gallagher et al. 2006; Schüle, Baghai et al. 2009).

Bei diesem Test erhalten die Patienten am Vortag um 23:00 Uhr eine Dosis von 1,5 mg Dexamethason oral. Dexamethason ist ein synthetisches Glucocorticoid mit einer sehr langen Halbwertszeit von 200 bis 400 Minuten, das vorwiegend über Glucocorticoidrezeptoren der Hypophyse die ACTH-Ausschüttung drosselt und so beim Gesunden zu einer Suppression der HHN-Achse und damit zum Ausbleiben des Cortisolanstiegs am folgenden Morgen führt. Bei depressiven Testpersonen fällt dieser

Dexamethason-Hemmttest in der Regel pathologisch aus: Die HHN-Achse lässt sich durch Dexamethason weniger stark supprimieren, was wahrscheinlich auf eine kompensatorische, exzessive CRH- und ADH-Sekretion zurückzuführen ist (Pariante and Miller 2001). In einer Studie mit 114 Patienten mit unipolarer und bipolarer Depression zeigte sich, dass bei 24,6 % der Patienten der Cortisolspiegel nach Dexamethasongabe nicht in normalem Maß erniedrigt war (Schüle, Baghai et al. 2009). Der Dexamethason-Suppressions-Test (DST) ermöglicht somit die Einstufung der Testpersonen in sogenannte Non-Suppressoren, die weiterhin eine erhöhte Cortisolkonzentration im Blut aufweisen und meist an einer schwereren Form der Depression leiden und in Suppressoren, bei denen eine Verminderung der Konzentration nachweisbar ist (Holsboer 2000; Schüle, Baghai et al. 2009).

Am Tag des Tests erhalten die Probanden um 15:00 Uhr 100 µg CRH intravenös. Anschließend werden regelmäßige Messungen von Cortisol und ACTH durchgeführt. Depressive Patienten zeigen normalerweise eine verminderte ACTH-Sekretion nach Stimulation durch CRH ohne vorherige Dexamethason-Gabe, wahrscheinlich weil die CRH-Rezeptoren der Hypophyse kompensatorisch zur dauerhaft erhöhten CRH-Sekretion herunterreguliert sind (Newport, Heim et al. 2003; Holsboer and Ising 2008). Dennoch liegt die anschließende Cortisol-Ausschüttung im Normbereich (Holsboer 2000; Schüle, Baghai et al. 2009).

Nach Vorbehandlung mit Dexamethason dagegen – was die gesunde HHN-Achse supprimiert, die pathologisch Veränderte aber nicht – lässt sich die ACTH- und Cortisol-Freisetzung bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden durch CRH-Gabe übermäßig stimulieren (Holsboer 2000; Ising, Horstmann et al. 2007; Holsboer and Ising 2008; Schüle, Baghai et al. 2009).

Der Dex/CRH-Test liefert, besonders wenn er im Laufe einer Behandlung wiederholt durchgeführt wird, einen aussagekräftigen Marker, der als wichtiger prognostischer Wert für das Ansprechen und den Erfolg einer antidepressiven Behandlung dienen kann (Pariante and Miller 2001; Kunugi, Ida et al. 2006; Ising, Horstmann et al. 2007). Dabei scheint eine Verminderung der Aktivität der HHN-Achse innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach Therapiebeginn die höchste Wahrscheinlichkeit für ein gutes Ansprechen einer antidepressiven Therapie zu verheißen (Schüle, Baghai et al. 2009). Dagegen ist die Persistenz hoher Cortisol-Werte nach klinischer Behandlung der Depression mit einem erhöhten Rückfallrisiko innerhalb der folgenden sechs Monate korreliert (Aubry, Gervasoni et al. 2007). Allerdings scheint die klinische Besserung nicht immer zeitlich gekoppelt mit der endokrinologisch messbaren Normalisierung einzutreten (Schüle, Baghai et al. 2009).

1.3. Antidepressiva

Zu den derzeit im Rahmen einer antidepressiven Behandlung verwendeten Medikamenten zählen die – auch als trizyklische Antidepressiva (TCA) bezeichneten – nicht-selektiven Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (Imipramin, Clomipramin, Desipramin, Amitriptylin, Nortriptylin und Doxepin), die Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-I: Tranylcypromin und Moclobemid), die beide die Verfügbarkeit von Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt erhöhen, die neueren selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI: Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Citalopram), die selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI: Reboxetin), die kombinierten Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSNRI: Venlafaxin und Duloxetin), die α_2 -Adrenorezeptor-Antagonisten Mirtazapin und Mianserin, die dual-serotonergen Antidepressiva (DSA) wie Trazodon und Nefazodon und atypische Wirkstoffe wie Bupropion als selektive Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (Aktories 2009).

Diese werden in der Regel zunächst als Monotherapie eingesetzt und im Falle eines ausbleibenden oder ungenügenden Effektes nach 2 bis 4 Wochen gewechselt oder mit einem zweiten Antidepressivum kombiniert. Eine weitere Möglichkeit, eine Wirkverstärkung zu erzielen, stellt die Hinzunahme anderer Präparate dar, die ursprünglich nicht als Antidepressiva entwickelt wurden, wie z.B. Quetiapin oder Thyroidhormon (Hatzinger 2010). Bei der bipolaren Depression kommen die sogenannten Mood-Stabilizer zum Einsatz. In erster Linie werden Lithium und Valproat angewandt, danach Lamotrigin und Carbamazepin (Hatzinger 2009).

Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren sind heute die am meisten verschriebenen Antidepressiva weltweit (Gelenberg 2010). Ihre Einführung vor über 20 Jahren stellte eine Revolution in der Behandlung von Depressionen dar, da sie genauso wirksam wie die damals auf dem Markt befindlichen TCAs und MAO-Is waren, aber deutlich weniger Nebenwirkungen aufwiesen (Gorman and Kent 1999). Die hauptsächlich auftretenden Nebenwirkungen von Antidepressiva bei dauerhafter Einnahme sind: sexuelle Störungen, Gewichtszunahme, Schlafstörungen, Nervosität und kognitive Störungen (Chang and Fava 2010). Trotz der stetigen Weiterentwicklung der Psychopharmaka erreichen auch die heutigen Antidepressiva nur eine durchschnittliche Wirksamkeit von 50 - 75 % und es dauert immer noch 6 bis 12 Wochen bis sie eine Remission der Symptome herbeiführen (Nestler, Barrot et al. 2002; Hatzinger 2010). Zurückzuführen ist dies hauptsächlich auf die Tatsache, dass sich der Wirkmechanismus moderner Antidepressiva meist auf ein Monoamin konzentriert, was die Verträglichkeit und Sicherheit gegenüber trizyklischen Antidepressiva verbessert, aber der komplexen Pathogenese der Depression noch nicht optimal gerecht wird. Auffällig ist jedoch, dass die Behandlung mit verschiedensten antidepressiven Pharmaka sowohl bei der unipolaren wie auch bei der bipolaren

Depression zu einer Normalisierung der gestörten HHN-Achsen-Funktion führt und diese oftmals einer klinischen Besserung unmittelbar vorausgeht (Barden 2004; Schüle, Baghai et al. 2009).

Viele Antidepressiva, darunter die Wiederaufnahmehemmer und trizyklischen Antidepressiva, stimulieren akut sogar die Freisetzung von ACTH und Cortisol, führen langfristig aber eine Wiederherstellung der beeinträchtigten Mineralocorticoid- und Glucocorticoid-Rezeptor-Funktion herbei und stellen so die Funktionsfähigkeit des negativen Feedbacks der HHN-Achse wieder her (Barden 2004; Nikisch 2009). Eine damit erreichte Verminderung der CRH-Freisetzung und Dämpfung der HHN-Hyperaktivität kann als wichtige gemeinsame Endstrecke der Wirkung von Antidepressiva angesehen werden (Schüle, Baghai et al. 2009). Dabei scheint es so zu sein, dass Patienten, die unter schweren Formen der Depression leiden, was mit einer besonders starken HHN-Achsen-Dysregulation in Form einer Non-Suppression im Dexamethason-Hemmtest assoziiert ist, besonders positiv auf eine Pharmakotherapie ansprechen (Damm, Eser et al. 2009). Eine trotz Therapie persistierende Hypercortisolämie erhöht dagegen das Rezidivrisiko für die folgenden 6 Monate erheblich (Appelhof, Huyser et al. 2006; Aubry, Gervasoni et al. 2007; Schüle, Baghai et al. 2009).

Ein weiterer möglicher Wirkmechanismus von Antidepressiva ist die Beeinflussung von neurotrophen Faktoren und die Anregung der Neurogenese, insbesondere im Hippocampus (Holsboer and Ising 2008; Damm, Eser et al. 2009). Es gibt Hinweise darauf, dass das Hippocampusvolumen unter konsequenter antidepressiver Therapie – wahrscheinlich aufgrund von neuroplastischen Prozessen – wieder zunimmt (Frodl, Jager et al. 2008).

In Zukunft könnte sich die Effizienz und Verträglichkeit durch den Einsatz von neuen Entwicklungen, wie multimodale serotonerge Wirkstoffe, dreifache Wiederaufnahmehemmer, Neurokinin-Antagonisten, NMDA-Antagonisten, nikotinerge Wirkstoffe, die Neurogenese steigernde Medikamente, Melatonin-Agonisten oder CRH-1-Rezeptor-Antagonisten weiter verbessern lassen (Arborelius, Owens et al. 1999; Chang and Fava 2010; Kennedy and Rizvi 2010). Die Hyperaktivität der HHN-Achse mittels maßgeschneiderter Pharmakotherapie rückgängig zu machen, wäre dabei ein vielversprechender Ansatz der antidepressiven Therapie (Gallagher, Malik et al. 2008; Holsboer and Ising 2008).

1.3.1. Escitalopram (ESC)

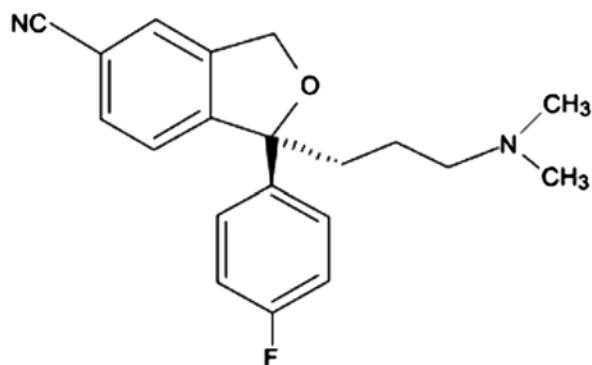


Abbildung 3. Strukturformel von Escitalopram (Matrix Laboratories 2010)

1.3.1.1. Chemische Grundlagen

Escitalopram (bzw. S-(+)-Citalopram) ist das isolierte S-Enantiomer des 1989 entwickelten antidepressiven Wirkstoffes Citalopram. Citalopram ist ein racemisches Gemisch, das zu 50 % aus R-(-)-Citalopram und zu 50 % aus S-(+)-Citalopram Enantiomeren besteht (Sanchez, Bogeso et al. 2004). Escitalopram wird derzeit unter anderem unter den Handelsnamen Cipralex®, Lexapro®, Seroplex® und Seroplexa® vertrieben. Seine Entwicklung geht auf die Beobachtung zurück, dass die antidepressive Wirkung von Citalopram zum Großteil durch das S-Enantiomer Escitalopram bedingt ist (Nikisch, Eap et al. 2008) und durch R-Citalopram eher gehemmt wird (Sanchez, Bogeso et al. 2004). Die chemische Bezeichnung von Escitalopram lautet (S)-(+)-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril und die zugehörige Summenformel ist $C_{20}H_{21}FN_2O$.

1.3.1.2. Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung

Escitalopram wird unbeeinflusst von der Nahrungsmittelaufnahme rasch absorbiert und erreicht ca. 3 bis 4 Stunden nach Einnahme seine maximale Plasmakonzentration. Die absolute Bioverfügbarkeit des Escitalopram-Enantiomers beträgt ähnlich dem des racemischen Citaloprams ca. 80 % bei einem mäßigen First-pass-Metabolismus. Escitalopram unterliegt einer sehr ausgedehnten Verbreitung im Gewebe. Die Plasmaproteinbindung für Escitalopram und seine wichtigsten Metaboliten beträgt ca. 56 % (Bareggi, Mundo et al. 2007; Rao 2007).

Die Pharmakokinetik von Escitalopram weist ein lineares Profil auf. Escitalopram wird durch multiple Enzymsysteme metabolisiert. Hauptsächlich wird es durch die drei Cytochrom-P450 (CYP)-Isoenzyme CYP3A4, 2C19 und 2D6 zu Demethyl-Escitalopram abgebaut, dass nur etwa 1/10 der Wirksamkeit der Muttersubstanz aufweist, und anschließend weiter zu einem kaum nachweisbaren Didemethyl-Metaboliten verstoffwechselt (von Moltke, Greenblatt et al. 2001; Rao 2007). Bei Patienten mit Leberschädigung ist die Escitalopram-Clearance erniedrigt und der Plasmaspiegel folglich erhöht (Joffe, Larsen et al. 1998). Escitalopram und sein Demethyl-Metabolit üben nur eine vernachlässigbare Inhibition auf das hepatische Enzymsystem mit CYP1A2, -2C9, -2C19, -2E1 und -3A aus, hemmen 2D6 schwach und bedingen – da sie parallel von 3 Isoenzymen verstoffwechselt werden – kaum klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkungen mit Inhibitoren von CYP3A4, CYP2C19 und CYP2D6 (von Moltke, Greenblatt et al. 2001; Rao 2007).

Escitalopram wird genauso wie Citalopram hauptsächlich über die Niere ausgeschieden und zu einem geringen Prozentsatz auch über die Faeces. Die Eliminationshalbwertszeit von Escitalopram beträgt ca. 30 Stunden, wodurch eine einmal tägliche Gabe möglich wird. Die Plasma-Clearance nach oraler Einnahme beträgt ca. 0,6 l/min (Burke 2002; Rao 2007).

1.3.1.3. Wirkung von Escitalopram

Escitalopram (S-Citalopram) ist ein orales Antidepressivum und Anxiolytikum aus der Klasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI). Escitalopram wirkt hochselektiv auf die Aktivität des Serotonin-Transporters, der in den synaptischen Spalt freigesetztes Serotonin wieder in das präsynaptische Neuron aufnimmt. Es hat nahezu keinen Effekt auf die Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme (Owens, Knight et al. 2001). Die Wirkung von Escitalopram beruht auf der spezifischen kompetitiven Hemmung des Serotonin-Membrantransporters, die zu einer Neurotransmittererhöhung von Serotonin im synaptischen Spalt mit anschließender Stimulation von postsynaptischen Serotonin-Rezeptoren, insbesondere 5-HT_{1A}-Rezeptoren, 5-HT₂-Rezeptoren und 5-HT₃-Rezeptoren, führt. Das Serotonin-Transporterprotein besitzt zwei Bindungsstellen, wovon die primäre Bindungsstelle die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung vermittelt und die sekundäre Bindungsstelle die Bindungsstärke der Moleküle an die primäre Bindungsstelle verstärkt und damit auch die Wirkstärke von Antidepressiva moduliert. Escitalopram bindet an beide Bindungsstellen und potenziert damit seine eigene Interaktion mit dem Serotonin-Transporter, was zu einer stärkeren und länger anhaltenden Erhöhung der Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt führt (Mnie-Filali, El Mansari et al. 2007; Plenge, Gether et al. 2007). Zur primären Bindungsstelle hat Escitalopram eine 30 bis 40-fach höhere Affinität als das in Citalopram enthaltene R-Citalopram (Owens, Knight et al. 2001). An die sekundäre Bindungsstelle können sowohl S-Citalopram, als auch R-Citalopram

binden, die sich wechselseitig von der Bindungsstelle verdrängen (Kasper, Sacher et al. 2009). Dabei ist der Effekt von S-Citalopram wegen der 3-fach höheren Bindungsstärke allerdings deutlich größer. Deshalb wirkt Escitalopram ca. 100-mal stärker als das R-Enantiomer, das dem Effekt von S-Citalopram sogar entgegenwirkt (Sanchez 2006). Tierexperimente zeigten, dass Escitalopram die Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt deutlicher steigert als Citalopram (Mork, Kreilgaard et al. 2003).

Das serotonerge System ist das am weitesten verbreitete monoaminerge Transmittersystem im ZNS. Die meisten Zellkörper der serotonergen Neurone befinden sich in den Raphe-Kernen im Hirnstamm und projizieren von dort aus in fast alle Gehirnregionen, wie z.B. den Hippocampus, die Basalganglien, den Hypothalamus, die Amygdala, den Nucleus thalamicus anterior und die kortikalen Strukturen, sowie ins Rückenmark. Serotonin beeinflusst unterschiedliche neurophysiologische Vorgänge, wie den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Nahrungsaufnahme, die Schmerzwahrnehmung, die Körpertemperatur, die Gedächtnisfunktion, die Stimmung und die Kognition, die bei der Depression entsprechend beeinträchtigt sind (Schmidt 2001; Silbernagl 2005). Auch die Stimulation der hypothalamischen CRH-Sekretion kann durch Afferenzen der serotonergen Neurone der Raphe-Kerne, wie auch der noradrenergen Neurone in Hirnstamm und Locus Coeruleus ausgelöst werden (Calogero, Bernardini et al. 1988; Hanley and Van de Kar 2003). Von Citalopram ist bereits bekannt, dass es die HHN-Achsenaktivität bei Gesunden kurzfristig dosisabhängig steigert (Bhagwagar, Hafizi et al. 2002), sie aber langfristig bei Depressiven wieder normalisiert (Nikisch, Mathe et al. 2005). Für Escitalopram wurden ähnliche Ergebnisse bei Gesunden (Kuepper, Bausch et al. 2006; Hawken, Owen et al. 2009) und Patienten mit generalisierter Angststörung (Lenze, Mantella et al. 2010) gefunden. Serotonerge Neurone sind außerdem in der Lage, die Aktivität noradrenerger Neurone im Locus Coeruleus herabzuregulieren (Haddjeri, de Montigny et al. 1997). Darüber hinaus scheinen serotonerge Wirkstoffe auch die Freisetzung von Dopamin im präfrontalen Cortex stimulieren zu können (Iyer and Bradberry 1996).

Escitalopram verursacht nur sehr selten Nebenwirkungen, die im Allgemeinen nur schwache Intensität erreichen (Garnock-Jones and McCormack 2010). Die mit einer Inzidenz von 5 % am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei der Gabe von Escitalopram über 8 Wochen waren: Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Gliederschmerzen, Ejakulationsstörungen, Übelkeit, Durchfall, vermehrtes Schwitzen, Mundtrockenheit, Müdigkeit und Benommenheit. In der Mehrzahl traten sie in milder bis mittlerer Intensität auf (Burke 2002; Baldwin, Reines et al. 2007).

1.3.1.4. Escitalopram in der antidepressiven Therapie

Die Grundlage der Zulassung von Escitalopram für die Behandlung der Depression ist die bereits nachgewiesene antidepressive Wirksamkeit von Citalopram, wovon Escitalopram das aktive Isomer darstellt.

Die Wirksamkeit von Escitalopram in der Behandlung der Depression wurde mittlerweile durch mehrere Studien belegt (Lepola, Loft et al. 2003; Waugh and Goa 2003; Rapaport, Bose et al. 2004; Möller, Langer et al. 2007). Escitalopram ist im Vergleich mit den SSNRIs Venlafaxin und Duloxetin mindestens genauso effektiv bei allerdings besserer Verträglichkeit (Llorca and Fernandez 2007; Lam, Andersen et al. 2008; Lam, Lonn et al. 2010). Auch gegenüber anderen SSRIs wie Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin zeigt es eine gleich gute oder stärkere Wirkung (Garnock-Jones and McCormack 2010). Selbst im Vergleich mit Citalopram zeigen Studien eine bessere Wirksamkeit (Moore, Verdoux et al. 2005; Lam and Andersen 2006; Montgomery, Hansen et al. 2010), wobei der Unterschied von einigen Studien als nur gering eingeschätzt wird (Trkulja 2010). Auch bei schweren depressiven Störungen erzielt Escitalopram eine hohe Wirksamkeit (Montgomery, Baldwin et al. 2007; Damm, Eser et al. 2009).

Die empfohlene Einmaldosis liegt bei 10 - 20 mg/d. Höhere Dosen zeigten in Studien keinen größeren Effekt (Burke, Gergel et al. 2002). Die Aktivierung einer Manie tritt bei Therapie mit Escitalopram so gut wie überhaupt nicht auf. Wegen ihres allgemein niedrigen Switch-Risikos werden bei bipolaren Depressionen sogar häufig SSRIs in Kombination mit Stimmungsstabilisatoren eingesetzt (Damm, Eser et al. 2009). Escitalopram scheint auch für die Behandlung von Angst- und Zwangsstörungen effektiv und gut verträglich zu sein (Pelissolo 2008).

1.3.2. Quetiapin (QUE)

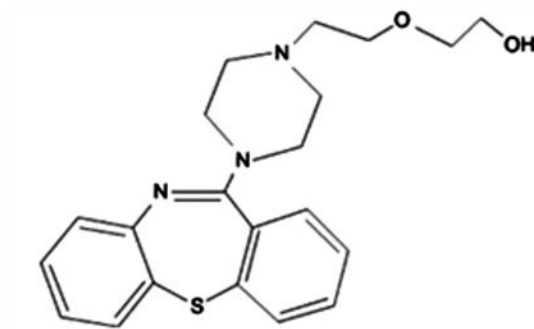


Abbildung 4. Strukturformel von Quetiapin (Matrix Laboratories 2010)

1.3.2.1. Chemische Grundlagen

Quetiapin gehört zur chemischen Klasse der Dibenzothiazepin-Derivate. Die chemische Bezeichnung von Quetiapin lautet 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl)-1-piperazinyl]ethoxy]ethanol und die zugehörige Summenformel ist $C_{21}H_{25}N_3O_2S$. Quetiapin wird derzeit unter dem Handelsnamen Seroquel® vertrieben (DeVane and Nemeroff 2001).

1.3.2.2. Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung

Quetiapin wird fast unbeeinflusst von der Nahrungsmittelaufnahme rasch absorbiert und erreicht 1,5 bzw. 6 (Retard-Form) Stunden nach Einnahme seine maximale Plasmakonzentration. Quetiapin unterliegt einer sehr ausgedehnten Verbreitung im Gewebe. Die Plasmaproteinbindung für Quetiapin beträgt ca. 83 %.

Die Pharmakokinetik von Quetiapin weist ein lineares Profil auf. Quetiapin unterliegt einer starken Metabolisierung in der Leber. Daran ist hauptsächlich das Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 beteiligt und führt zur Sulfoxidierung zu einem inaktiven Metaboliten und zu einem geringen Anteil auch zu dem aktiven Metaboliten Norquetiapin, der dieselbe Wirkung wie Quetiapin besitzt und zusätzlich noch als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer fungiert (Jensen, Rodriguiz et al. 2008). Bei Patienten mit Leberschädigung ist die Quetiapin-Clearance erniedrigt und der Plasmaspiegel folglich erhöht. Induktoren hepatischer Enzyme wie Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate, Rifampicin und Glucocorticoide erhöhen die Clearance von Quetiapin. Cytochrom P450 3A Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol und Erythromycin senken dagegen die Quetiapin-Clearance (Bakken, Rudberg et al. 2009).

Quetiapin wird hauptsächlich hepatisch verstoffwechselt und nach der Metabolisierung zu 73 % über die Niere und zu 20 % über die Faeces ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Quetiapin beträgt ca. 6 Stunden – die von Norquetiapin 12 Stunden. Quetiapin ist mittlerweile auch in einer Form mit retardierter Freisetzung (Quetiapin XR) verfügbar (DeVane and Nemeroff 2001; Al Jurdi, Dixit et al. 2010).

1.3.2.3. Wirkung von Quetiapin

Quetiapin ist ein atypisches Neuroleptikum und wird neben der Behandlung der Schizophrenie auch zur Therapie der Manie und der bipolaren Depression erfolgreich angewendet. Der genaue Wirkmechanismus von Quetiapin ist derzeit noch nicht vollständig aufgeklärt. Seine antipsychotische Wirkung ist durch seine Beeinflussung von dopaminergen Bahnen bedingt. Das dopaminerge System lässt sich in 3 Neuronengebiete unterteilen: Die nigrostriatalen Bahnen sind für motorische Funktionen zuständig, die mesolimbisch-mesokortikalen Bahnen spielen bei der Regulierung des Affektes eine wichtige Rolle und die tuberoinfundibuläre Bahn inhibiert die Prolaktin-Freisetzung in der Hypophyse (Seeman 2002; McIntyre, Soczynska et al. 2007; Al Jurdi, Dixit et al. 2010).

Quetiapin wirkt als Antagonist an zahlreichen Rezeptoren des ZNS: Es blockiert sowohl die Dopamin-Rezeptoren vom D₁- als auch vom D₂-Typ, allerdings nur mit schwacher Affinität, wobei die Blockierung der Dopamin-Rezeptoren erst ab höheren Dosen von 250 mg einsetzt (McIntyre, Soczynska et al. 2007). Da Quetiapin, wie alle atypischen Neuroleptika, sehr schnell wieder vom D₂-Rezeptor dissoziiert, löst es – trotz erhaltener antipsychotischer Wirkung – in klinischer Dosierung keine extrapyramidalen Nebenwirkungen oder Hyperprolaktinämie aus (Seeman 2002). Daneben antagonisiert Quetiapin den Adrenorezeptor α_1 und den Histamin-Rezeptor H₁ mit hoher Affinität, was wahrscheinlich die Nebenwirkungen Müdigkeit und orthostatische Hypotension induziert (Baune 2008). Seine höchste Affinität erreicht Quetiapin aber als Antagonist der 5-HT₂-Bindungsstelle, die als wichtige Schnittstelle zwischen serotonergem und dopaminergem System betrachtet wird (Saller and Salama 1993). Eine Blockade der 5-HT₂-Rezeptoren führt zu einer vermehrten Aktivierung von 5-HT_{1A}-Rezeptoren, die schließlich eine Aktivierung des Dopaminstoffwechsels vor allem im präfrontalen Cortex bewirkt (McIntyre, Soczynska et al. 2007). Quetiapin hemmt außerdem akut die hypothalamische CRH-Freisetzung durch Blockade von 5-HT₂- und H₁-Rezeptoren im ZNS, genauso wie Mirtazapin, Olanzapin und Ziprasidon (Cohrs, Roher et al. 2006).

Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Monotherapie mit Quetiapin zählen: Schwindel, Kopfschmerzen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Müdigkeit und Gewichtszunahme, sowie Erhöhung von Triglyceriden, Cholesterin, hepatischen Transaminasen und Glucose im Serum (Baune 2008; Al Jurdi, Dixit et al. 2010).

1.3.2.4. Quetiapin in der antidepressiven Therapie

Bisher wurde Quetiapin, abgesehen von der ursprünglichen Indikation, bei zahlreichen psychischen Erkrankungen – u.a. auch bei unipolarer Depression – als Augmentation einer bestehenden Therapie versuchsweise angewendet. Dabei gibt es Hinweise, dass Patienten, die unter schweren, chronischen Depressionen leiden und auf eine antidepressive Monotherapie nicht ausreichend ansprechen, von einer Augmentation der SSRI-Therapie mit einem atypischen Neuroleptikum wie Quetiapin profitieren könnten (McIntyre, Soczynska et al. 2007; Philip, Carpenter et al. 2008; Shelton and Papakostas 2008). Dabei wird vermutet, dass die verstärkte antidepressive Wirkung mit vermehrter Dopamin-Freisetzung im präfrontalen Cortex durch die Quetiapin-vermittelte 5-HT₂-Rezeptor-Blockade zusammenhängt (Quintin and Thomas 2004). In diesem Fall wäre Quetiapin aufgrund seiner ausgeprägten Eigenschaft der 5-HT₂-Rezeptorenbesetzung in Kombination mit der nur schwach ausgeprägten Affinität zum D₂-Rezeptor für eine Augmentation besonders geeignet (Meltzer, Li et al. 2003).

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie über 6 Wochen zeigte Quetiapin XR als Monotherapie in Dosierungen von 50, 150 und 300 mg/d eine signifikante Reduktion der Symptomschwere bei unipolar Depressiven (Weisler, Joyce et al. 2009). El-Khalili, Joyce et al. (2010) zeigten in einer weiteren randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie, dass mit Quetiapin XR 300 mg/d als Augmentation zu einer weitergeführten – bisher erfolglosen – antidepressiven Therapie nach 6 Wochen signifikante Verbesserungen zu erzielen sind. Eine Dosierung von 150 mg/d erreichte hingegen keine signifikante Verbesserung.

Zur Behandlung der bipolaren Depression wird für Quetiapin eine Dosis von 400 - 800 mg/d angestrebt. Seine Effektivität und Sicherheit wurde dabei nachgewiesen (Bogart and Chavez 2009). Der antidepressive Effekt war in Studien sowohl bei 300 mg/d als auch bei 600 mg/d gleichstark ausgeprägt (Calabrese, Keck et al. 2005; Thase, Macfadden et al. 2006). Bei unipolarer Depression wird derzeit eine Zieldosis von 50 - 300 mg Quetiapin empfohlen (McIntyre, Muzina et al. 2009).

1.4. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mittels einer klinischen Verlaufsstudie zu untersuchen, ob eine Kombinationstherapie mit Escitalopram und Quetiapin den neuroendokrinen und therapeutischen Effekt einer antidepressiven Monotherapie mit Escitalopram bei unipolar depressiven Patienten in einem Behandlungszeitraum von 5 Wochen übertreffen kann.

Dabei stellen sich folgende Fragen:

1. Wie beeinflusst die zusätzliche Gabe von Quetiapin die Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems im Vergleich zur Escitalopram-Monotherapie?
2. Bewirkt die Behandlung mit Quetiapin und Escitalopram einen deutlicheren Symptomrückgang im Beobachtungszeitraum als die Monotherapie mit Escitalopram?
3. Stehen die neuroendokrinen Effekte in Zusammenhang mit einer erhöhten antidepressiven Wirksamkeit am Ende der 5-wöchigen Behandlungsphase?
4. Gibt es einen zeitlichen Zusammenhang zwischen beginnender Inhibition der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und beginnender klinischer Besserung der depressiven Symptomatik?

2. Material und Methoden

Die Durchführung der Studie erfolgte von November 2007 bis April 2011 und fand unter Berücksichtigung der ethischen Standards der aktuellsten Version der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki statt.

Der Antrag zur Durchführung von seriellen Dex/CRH-Tests zu Studienzwecken bei psychiatrischen Patienten wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München geprüft und genehmigt.

2.1. Studienteilnehmer

In die prospektive Studie wurden 40 Patienten (21 Männer, 19 Frauen) im Alter zwischen 24 und 68 Jahren (Durchschnittsalter: $44,40 \pm 12,22$ Jahre) eingeschlossen, die die diagnostischen Kriterien einer unipolaren Depression erfüllten. Bei den Teilnehmern handelte es sich um Patienten, die sich in freiwilliger stationärer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München befanden. Sie waren kurz nach ihrer Aufnahme von erfahrenen Psychiatern nach ICD-10- und DSM-IV-Kriterien als unipolar depressiv diagnostiziert worden und wiesen vor Behandlungsbeginn keine weiteren psychiatrischen Komorbiditäten auf. Als zusätzliches Einschlusskriterium wurde ein Gesamtpunktwert von mindestens 18 (Mittelwert der Teilnehmer: 28,20; SD: 6,17) auf der Hamilton-Depressions-Rating-Skala bei Studienbeginn verlangt.

Die Einwilligungsfähigkeit der Patienten wurde vor Studieneinschluss durch einen projektunabhängigen Facharzt für Psychiatrie bestätigt. Anschließend wurden die Patienten über den Studienablauf, sowie über mögliche Nebenwirkungen (vorübergehendes leichtes Unwohlsein, Hitzegefühl und Gesichtsröte, Geschmacksstörungen, leichte Puls- und Blutdruckveränderungen, sowie verstärkte Atmung) und Risiken (allergische Reaktionen) der verwendeten Testsubstanz CRH ausführlich informiert und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung an der Studie und insbesondere an den kombinierten Dexamethason-Suppressions-/CRH-Stimulations-Tests teilzunehmen. Jeder Teilnehmer hatte zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit, die Studie ohne Angabe von Gründen und ohne Inkaufnahme von Nachteilen abzubrechen. Die Patienten erhielten kein Geld und alle im Laufe der Studie erhobenen Daten wurden durch die Zuteilung von Nummern anonymisiert.

2.2. Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für depressive Patienten in die Studie wurden definiert:

- Das Lebensalter der Patienten muss mindestens 18 Jahre betragen.
- Die Patienten müssen sich studienunabhängig freiwillig stationär in der Klinik befinden.
- Die Diagnose einer unipolaren depressiven Episode nach den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV): 296.2, 296.3 bzw. der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10): F32, F33 muss gestellt worden sein.
- Die Schwere der Erkrankung muss durch eine Gesamtpunktzahl von mindestens 18 in der 21-Item-Version der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D) bei Einschluss in die Studie bestätigt werden.
- Die Patienten müssen in der Lage sein, das Wesen und die Erfordernisse der Studie zu verstehen und mit dem Ablauf einverstanden sein.
- Patientinnen in gebärfähigem Alter müssen bei Einschluss in die Studie einen negativen Schwangerschaftstest aufweisen und während der Studie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

2.3. Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

1. psychiatrische Faktoren

- jede ICD-10-/DSM-IV-Störung, die nicht in den Einschlusskriterien enthalten ist
- ein erhöhtes Risiko für Suizidalität bzw. Selbst- oder Fremdgefährdung
- bereits bekannte Intoleranz gegenüber Quetiapin oder Escitalopram
- Alkohol- oder Substanzabhängigkeit bei Studieneinschluss (mit Ausnahme von Koffein- oder Nikotinabhängigkeit)
- Opiat-, Amphetamin-, Barbiturat-, Kokain-, Cannabis- oder Halluzinogen-Missbrauch innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn

2. somatische Faktoren

- klinisch relevante internistische oder neurologische Erkrankungen (z.B. akute Entzündungen, Fieber, endokrine Störungen, Tumoren)
- alle Erkrankungen, die einen Einfluss auf die Absorption, Verteilung, Metabolisierung oder Ausscheidung der Studienmedikamente haben könnten
- Instabiler Diabetes mellitus ($\text{HbA1c} > 8,5 \%$ bei Studieneinschluss bzw. häufig wechselnder Dosisbedarf von Antidiabetika)
- bekannte Gerinnungsstörungen
- nach Einschätzung des behandelnden Arztes bisher nicht ausreichend behandelte andere medizinische Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie)
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- schwere Arzneimittelallergien

3. abnormale Untersuchungsbefunde

- abnormale Laborwerte (über dem 2-fachen des oberen Normwertes oder weniger als die Hälfte des unteren Normwertes)
- abnormale Blutdruckwerte, ein abnormales Elektrokardiogramm oder abnormales Elektroenzephalogramm vor Studienbeginn

4. Medikamenteneinnahme

- Einnahme eines Cytochrom P450-3A4-Inhibitors innerhalb der letzten 14 Tage vor Studieneinschluss (u.a. Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Troleandomycin, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Fluvoxamin oder Saquinavir)
- Einnahme eines Cytochrom P450-3A4-Induktors innerhalb der letzten 14 Tage vor Studieneinschluss (wie z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate, Rifampicin, Johanniskraut oder Glucocorticoide)
- Einnahme von Substanzen innerhalb der letzten 14 Tage vor Studieneinschluss, die hauptsächlich über Cytochrom P450 2D6 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben (z.B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol)
- Einnahme eines Antikoagulans innerhalb der letzten 14 Tage vor Studieneinschluss
- Einnahme eines Monoaminoxidase-Inhibitors oder anderer serotonerger Substanzen (z.B. Triptane) innerhalb der letzten 14 Tage vor Studieneinschluss
- Verabreichung eines Depotneuroleptikums innerhalb eines Dosierungsintervalls vor Studieneinschluss
- Einnahme von anderen Psychopharmaka/psychotropen Substanzen in den letzten 3 Tagen vor Studieneinschluss oder während der Studie mit Ausnahme von Zopiclon (bis 7,5 mg pro Nacht) bei Schlafstörungen, sowie Lorazepam (bis 2 mg pro Tag) bei innerer Unruhe oder Angstzuständen

2.4. Ausgangsbedingungen

Patientenanzahl	40						
ohne Vormedikation	24	TCA	SSRI	Mirtazapin	SSNRI	Opipramol	Neuroleptika
mit Vormedikation	16	7	6	4	3	2	1

Tabelle 3. Psychopharmakaeinnahme bei Studieneinschluss

Von den 40 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren 24 Patienten bei Eintritt in die Studie mindestens 30 Tage ohne psychopharmakologische Vorbehandlung. Zum Zeitpunkt des Einschlusses waren 16 Patienten in diesem Zeitraum mit antidepressiv wirksamen Medikamenten behandelt worden. 7 Patienten erhielten ein trizyklisches Antidepressivum (3x Trimipramin, 2x Amitriptylin, 1x Clomipramin, 1x Doxepin), 6 Patienten SSRIs (5x Citalopram, 1x Fluoxetin), 4 Patienten den α_2 -Adrenorezeptor-Antagonisten

Mirtazapin, 3 Patienten SSNRIs (3x Venlafaxin) und 2 Patienten Opipramol. Ein Patient wurde bereits mit atypischen Neuroleptika zur antidepressiven Wirkungsverstärkung behandelt (1x Risperidon). Sofern Patienten diese Medikamente bei Aufnahme in die Klinik noch einnahmen, wurden sie schrittweise abgesetzt. Es schloss sich eine medikamentöse Therapiepause von mindestens 3 Tagen an, ehe die Studie begann, um für den Patienten möglicherweise schädliche Interaktionen zwischen dem Psychopharmakon der Vorbehandlung und den Studienmedikamenten Escitalopram und Quetiapin zu vermeiden. Der Beginn der Erkrankung lag bei den Patienten zwischen 2 Wochen und 47 Jahren zurück (durchschnittlich vergangene Zeit seit dem ersten Ausbruch der Erkrankung: $475,50 \pm 611,36$ Wochen). Von den 40 Patienten litten 17 an einer Erstmanifestation der unipolaren Depression. Die Anzahl der bisherigen Episoden (inklusive der Gegenwärtigen) betrug im Mittel 2,15 (SD: 1,33). Die Patienten erkrankten durchschnittlich erstmalig im Alter von 35 Jahren. Der durchschnittliche CGI-Item1-Wert aller Studienteilnehmer lag bei Studieneinschluss bei 5,53 (SD: 0,68), der durchschnittliche HAM-D-Wert bei 28,20 (SD: 6,17).

2.5. Studiendesign

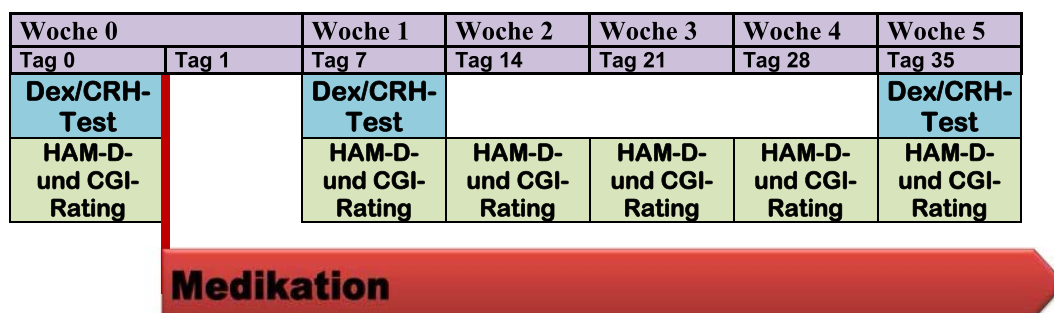


Abbildung 5. Ablaufschema der Studie

2.5.1. Untersuchungszeitraum

Als Untersuchungszeitraum wurde eine fünfwöchige Behandlungsperiode festgelegt, die sich bereits in einer früheren Studie (Schüle, Baghai et al. 2006) als sehr gut geeignet erwiesen hat, Effekte auf die HHN-Achse mittels serieller Dexamethason/CRH-Tests bei Woche 0, Woche 1 und Woche 5 abzubilden und deren Zusammenhang mit einer klinischen Besserung zu überprüfen.

2.5.2. Voruntersuchungen

Vor Beginn der Studie wurde bei allen Patienten eine umfassende Anamnese und ein vollständiger psychiatrischer Befund erhoben, sowie eine internistische und neurologische Untersuchung durchgeführt. Bei dieser Untersuchung wurde auch eine Blutabnahme zur Bestimmung von Laborparametern durchgeführt: kleines Blutbild, Differentialblutbild, Gerinnungsparameter (Quick, PTT, INR), Elektrolyte, Eisen, Ferritin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Nüchternglucose, Gesamteiweiß, Triglyzeride, Cholesterin, Gesamtbilirubin, Leberenzyme, Amylase, Lipase, C-reaktives Protein (CRP), TSH, freies Trijodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4), glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c). Außerdem wurde von allen Patienten ein EEG, ein EKG, sowie – sofern nicht bereits vorhanden – ein Schädel-MRT angefertigt. Frauen machten zusätzlich einen Schwangerschaftstest.

2.5.3. Medikation

Die Patienten wurden von den behandelnden Ärzten nach den klinischen Erfordernissen 2 Gruppen zugeteilt. 20 Patienten in der Gruppe ESC/QUE (10 Männer und 10 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 46,75 Jahren, SD: 11,98) erhielten Escitalopram in einer für die Behandlung der Depression empfohlenen Dosierung von 10 - 20 mg pro Tag und zusätzlich Quetiapin in einer Dosierung von 200 - 300 mg pro Tag. Die Gruppe ESC mit ebenfalls 20 Patienten (11 Männer und 9 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 42,05 Jahren, SD: 12,30) diente als Vergleichsgruppe, wobei jeder Patient nur Escitalopram in gleicher Weise in einer Dosierung von 10 - 20 mg pro Tag erhielt. Hauptsächlich wurden 10 mg Escitalopram bzw. 200 mg Quetiapin verabreicht (siehe Abb. 6). Eine Verblindung der Medikation mittels zusätzlicher Placebogabe in der Gruppe ESC fand nicht statt, da sich die Nebenwirkungsprofile von Quetiapin und Escitalopram zu deutlich unterscheiden. Escitalopram wurde – ausgehend von 5 mg an Tag 1 – alle 2 Tage um 5 mg aufdosiert bis die Zieldosis erreicht war. Die Einnahme von Escitalopram erfolgte um 08:00 Uhr. Die Quetiapindosis wurde schrittweise um 50 mg – beginnend an Tag 1 – bis zum Erreichen der Zieldosis gesteigert. Quetiapin wurde aufgrund seiner sedierenden Wirkung größtenteils (mind. 100 mg) um 18:00 Uhr gegeben. Falls in den ersten Tagen starke Nebenwirkungen auftraten, konnte ein Aufdosierungsschritt um 1 - 2 Tage verschoben werden. Als notwendige Begleitmedikation wurde den Patienten – besonders in der Anfangsphase – bei Bedarf Zopiclon bis 7,5 mg pro Tag bei Schlafstörungen und Lorazepam bis 2,0 mg pro Tag bei innerer Unruhe und bei Angstzuständen verabreicht. Die Patienten erhielten darüber hinaus begleitende psychotherapeutische, ergotherapeutische und bewegungstherapeutische Maßnahmen.

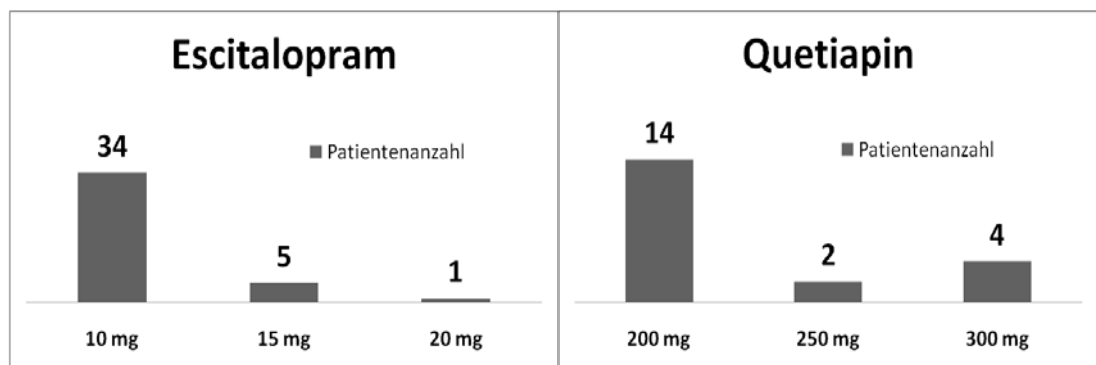


Abbildung 6. Medikamenteneinnahme der Patienten während der Studie

2.5.4. Klinische Verlaufsparmeter

Der Schweregrad der Depression wurde vor Studienbeginn und dann wöchentlich (Tag 0, 7, 14, 21, 28 und 35) beurteilt, wobei einerseits die 21-Item-Version der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D) und andererseits Item 1 der Clinical Global Impressions (CGI) als in der Wissenschaft etablierte Beurteilungsskalen zur Anwendung kamen. In Letzterem kann der Schweregrad der Erkrankung mit sieben Ausprägungsstufen gewichtet werden. Bezugsrahmen für die Beurteilung ist hierbei die gesamte klinische Erfahrung des Testers. Alle Untersucher waren erfahrene Rater und bezüglich hormoneller Messergebnisse verblindet. Dadurch standen insgesamt 40 Reihen von HAM-D-Werten aus 6 Wochen zur Verfügung. Mit Hilfe dieser klinischen Verlaufsparmeter wurden Veränderungen der depressiven Symptomatik erfasst und die Studienteilnehmer der beiden Gruppen in Responder und Non-Responder eingeteilt. Eine klinische Besserung bzw. Response wurde durch eine Reduktion von mindestens 50 % des 21-HAM-D-Gesamtscores nach 5 Wochen Therapie definiert.

2.5.5. Endokrine Verlaufsparmeter

Zur Gewinnung weiterer Parameter wurde der weltweit als neuroendokrinologische Standarduntersuchung bei depressiven Patienten etablierte kombinierte Dex/CRH-Test eingesetzt. Mittels seriell durchgeführter Dexamethason/CRH-Tests in Woche 0 (vor Behandlungsbeginn), 1 und 5 wurden die endokrinen Parameter Cortisol und ACTH gemessen und sollten die Frage beantworten, ob sich die HHN-Achsenaktivität in der ESC/QUE-Kombinationsgruppe in anderer Weise verändert als in der ESC-Monotherapiegruppe.

2.6. Durchführung der Dex/CRH-Tests

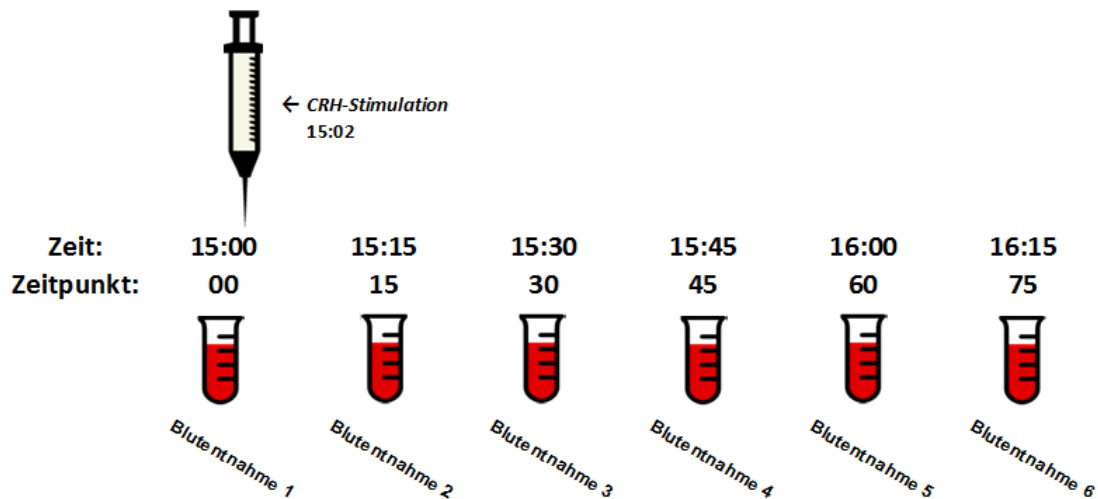


Abbildung 7. Ablaufschema eines Dex/CRH-Tests

Der kombinierte Dex/CRH-Test wurde pro Testperson 3 Mal angewendet. Test 1 fand einen Tag vor Therapiebeginn (Tag 0) statt und wurde als Ausgangswert betrachtet. Test 2 wurde an Tag 7 und Test 3 an Tag 35 durchgeführt. Der Dex/CRH-Test wurde nach der etablierten Methode von Heuser et al. (1994) durchgeführt. Hierfür erhielten alle Studienteilnehmer bereits am Vortag des Tests (Tag -1, Tag 6, Tag 34) um 23:00 Uhr eine orale Dosis von 1,5 mg Dexamethason. Der Test selbst begann zwischen 14:00 Uhr und 14:30 Uhr in einem separaten Untersuchungszimmer unter möglichst stressfreien Bedingungen. Die Testpersonen wurden gebeten, während des Tests möglichst entspannt in dem bereitgestellten Krankenbett zu liegen. Sie durften lesen, jedoch nicht essen, trinken, rauchen oder telefonieren, um äußere Stressreize möglichst gering zu halten. Außerdem sollten sie es vermeiden einzuschlafen, da es in Tiefschlafphasen zu spontanen GH-Sekretionen kommen kann, die das Testergebnis beeinflussen könnten. Dies wurde mittels einer Videoüberwachungsanlage kontrolliert. Als Vorbereitung wurde den Patienten ein intravenöser Venenverweilkatheter in eine Cubitalvene gelegt und anschließend mit einem Infusionsschlauch verbunden, der, um die Testpersonen von dem Versuchsaufbau abzuschirmen, durch eine Wandöffnung in das benachbarte Labor geführt wurde. Hier wurde über einen 3-Wege-Hahn ein Infusomat angeschlossen, der kontinuierlich (20 ml/h) physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) infundierte, um den intravenösen Zugang offenzuhalten. Nach einer Ruhephase von mindestens 30 min erfolgte um 15:00 Uhr die erste Blutentnahme zur Basiswertbestimmung. Hierfür wurde der Infusomat vorübergehend deaktiviert und über den 3-Wege-Hahn zunächst ein Gemisch aus

Kochsalzlösung und Blut entnommen, das verworfen wurde, um anschließend die benötigten 5 ml Vollblut zu entnehmen (Gesamtmenge pro Untersuchungstag: 30 ml). Im Anschluss an jede Blutentnahme wurden der Infusionsschlauch und die Venenverweilkanüle mit ca. 10 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült, um die Durchgängigkeit während des weiteren Tests sicherzustellen. Mit dem Vollblut wurde ein 4,7 ml Serum-Röhrchen gefüllt, maximal 30 Minuten in Eis zwischengelagert und anschließend bei 4 °C und 4000 Umdrehungen/min 10 Minuten lang zentrifugiert. Danach wurde das Serum im Überstand zur Bestimmung des Cortisols in ein Eppendorf-Röhrchen pipettiert. Die Probe wurde dann sofort bei -80 °C für die spätere Analyse im Labor eingefroren. Zu jeder Blutentnahme wurden auch Blutdruck und Puls gemessen und protokolliert. Um 15:02 Uhr wurden 100 µg CRH (CRH-Ferring®), gelöst in 1 ml des beiliegenden Lösungsmittels (Wasser, Natriumchlorid, Salzsäure), innerhalb von 30 Sekunden als Bolus über den Infusionsschlauch verabreicht und mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. Im Anschluss wurde die Befindlichkeit des Patienten erfragt und protokolliert. Weitere Blutentnahmen nach dem bisher beschriebenen Muster folgten viertelstündlich von 15:15 Uhr bis 16:15 Uhr, so dass insgesamt zu den Zeitpunkten 00, 15, 30, 45, 60 und 75 Minuten Messungen durchgeführt werden konnten.

Die zum Zeitpunkt 00 entnommene Blutprobe bildet den supprimierenden Effekt der Dexamethason-Gabe vom Vorabend ab, während die weiteren fünf Proben die Antwort der HHN-Achse auf die CRH-Injektion widerspiegeln.

2.7. Laboranalyse

Die Hormonanalyse erfolgte für alle Blutproben am Ende der Studie und wurde vom Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Die Serumkonzentrationen von Cortisol und ACTH wurden mit Hilfe von kommerziell erwerblichen Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIAS) der Firma Roche Diagnostics GmbH zur Durchführung an Elecsys®-Analysegeräten bestimmt. Die untere Nachweisgrenze für diese Assays lag bei 0,500 nmol/l für Cortisol und 0,220 pmol/l für ACTH.

2.8. Datenauswertung und statistische Analyse

Zu Beginn der Datenauswertung wurde die Verteilung der Mittelwerte der Patientenmerkmale Lebensalter, Körpergröße, Gewicht, Zigarettenkonsum, Blutdruck- und Pulswerte, Suppressions- und Responderstatus, HAM-D-Ausgangswerte, Dauer der aktuellen Krankheitsphase, Erstmanifestation, Anzahl bisheriger Krankheitsepisoden, Zeitdauer seit Beginn der Erkrankung und Dauer des aktuellen Krankenhausaufenthalts dargestellt. Die Studienteilnehmer aller Untergruppen mit Unterschieden in Medikation, Suppressionsstatus oder Therapieerfolg wurden auf Gleichheit in der Merkmalszusammensetzung geprüft. Dabei wurde für kategoriale Testvariablen der Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. der exakte Test nach Fisher für Kontingenztafeln und für kontinuierliche Testvariablen der zweiseitige T-Test für unverbundene Stichproben bzw. der U-Test nach Mann & Whitney für nicht-normalverteilte bzw. varianzinhomogene Variablen angewendet. Die Prüfung auf Normalverteilung der Variablen erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Hinsichtlich der Varianzgleichheit wurde der Levene-Test durchgeführt. Im Zuge der weiteren Datenauswertung wurden die durch die Dex/CRH-Tests gewonnenen endokrinologischen Variablen der Cortisol- und ACTH-Konzentrationen im Serum erfasst. Die gesamten Cortisol- und ACTH-Werte der Gruppen ESC/QUE und ESC wurden in Bezug auf Minimalwerte, Maximalwerte, Mittelwerte, Standardabweichung und Einzelkurven deskriptiv ausgewertet. Anschließend wurden die in beiden Gruppen errechneten Mittelwertkurven für Cortisol und ACTH im Wochenvergleich gegenübergestellt. Da die Hormonmessungen um 15:00 Uhr unmittelbar vor der CRH-Gabe den Ergebnissen eines einfachen Dexamethason-Suppressionstests entsprechen, wurden diese für beide Gruppen im Verlauf gezeigt. Als primärer Parameter zur Beurteilung der Aktivität der HHN-Achse nach CRH-Gabe wurde das Flächenintegral (AUC-Wert; AUC = area under the curve) der Cortisolkonzentrationen zwischen 15:00 Uhr und 16:15 Uhr nach der Trapezoid-Regel herangezogen. Dieser Parameter wurde bereits in zahlreichen Studien zur Beurteilung der Gesamtaktivität des Stresshormonsystems eingesetzt. Als sekundärer Parameter für die HHN-Achsenaktivität wurde ebenso der AUC-Wert für ACTH bestimmt. Die AUC-Werte wurden für die Gruppen ESC/QUE und ESC für die Wochen 0, 1 und 5 berechnet und verglichen. Zur Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede der Hormonwerte wurde für den Wochenverlauf innerhalb einer Gruppe die univariate Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung verwendet, wobei die Variablen hierfür logarithmiert wurden, sofern keine Normalverteilung vorlag. Wenn diese signifikante Ergebnisse lieferte, wurde zur genaueren Differenzierung der Paardifferenzen zusätzlich der Wilcoxon-Test durchgeführt. Um den Effekt der Art der Medikation auf die Aktivität der HHN-Achse zu messen, erfolgte anschließend ein Gruppenvergleich mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung. Entsprechend wurden auch die beiden

Gruppen der Suppressoren und Non-Suppressoren sowie Non-Responder und Responder analysiert. Die Verteilung des Suppressionsstatus in Bezug auf den Therapieerfolg wurde mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson geprüft. In der weiteren Datenauswertung wurden die vorliegenden klinischen Variablen der HAM-D-Werte sowie deren Melancholiesubskala und die CGI-Werte erfasst. Die HAM-D-, Subskalen- und CGI-Werte der Gruppen ESC/QUE und ESC wurden in Bezug auf Mittelwerte und Standardabweichung deskriptiv ausgewertet. Anschließend wurden die in beiden Gruppen erzielten Mittelwertkurven im Wochenvergleich gegenübergestellt. Um den Effekt der Art der Medikation auf die Reduktion der klinischen Symptomatik zu messen, wurde die absolute und prozentuale Differenz der HAM-D-, Subskalen- und CGI-Werte von Woche 0 zu Woche 1, Woche 0 zu 3 bzw. Woche 0 zu Woche 5 gebildet. Diese wurden anschließend mit Hilfe des T-Tests (HAM-D, Melancholiesubskala) bzw. U-Tests nach Mann & Whitney (CGI) auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ESC/QUE und ESC geprüft. Eine Korrelationsprüfung zwischen der absoluten und prozentualen Differenz der Hormonparameter und der jeweiligen Abnahme des HAM-D-Gesamtpunktwertes sowie der HAM-Melancholiesubskalenwerte über die Beobachtungszeiträume Woche 0-1 sowie Woche 0-5 wurde unter Verwendung des Rangkorrelationskoeffizienten von Spearman durchgeführt, da die Hormonwerte nicht normalverteilt waren. Die entsprechenden Werte wurden in Streudiagrammen dargestellt. Die Skaleneinteilung wurde so gewählt dass sich die Streuung um den Nullwert gut erkennen lässt. Einzelne extrem abweichende Werte konnten daher in der Grafik nicht berücksichtigt werden. Ergänzend wurden entsprechend der Änderung der Cortisol-AUC-Werte von Woche 0 bis Woche 1 zwei Gruppen gebildet: Cortisol-Improver und Cortisol-Non-Improver. Zwischen diesen Gruppen wurde anschließend mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung die Prädiktionskraft dieses Merkmals hinsichtlich des klinischen Verlaufes (HAM-D-Gesamtpunktwerte) geprüft. Die Datenanalyse erfolgte mit der Statistik- und Analyse-Software PASW Statistics (SPSS Inc.) Version 18.0.3 und IBM SPSS Statistics (SPSS Inc.) Version 19.0.1. Als nominales Signifikanzniveau wurde ein α -Fehler von 0,05 akzeptiert.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische und demographische Übersicht

Das Patientenkollektiv bestand aus 21 Männern und 19 Frauen im Alter zwischen 24 und 68 Jahren (Durchschnittsalter $44,40 \pm 12,22$ Jahre). Die beiden Gruppen ESC/QUE und ESC waren in Bezug auf die Merkmale der Teilnehmer im Wesentlichen gleichartig zusammengesetzt. Lediglich die Dauer seit Beginn der Erkrankung und der aktuellen Krankheitsphase war bei den Patienten der Gruppe ESC/QUE tendenziell höher:

	Gesamt	Männer	Frauen	ESC/QUE	ESC
Anzahl	40	21	19	20	20
Alter (Jahre)	$44,40 \pm 12,22$	$44,52 \pm 11,30$	$44,26 \pm 13,47$	$46,75 \pm 11,98$	$42,05 \pm 12,30$
Größe (cm)	$171,71 \pm 7,01$	$175,95 \pm 4,38$	$167,47 \pm 6,62$	$169,50 \pm 6,82$	$173,70 \pm 6,72$
Gewicht (kg)	$71,84 \pm 12,51$	$79,37 \pm 9,72$	$64,32 \pm 10,37$	$71,80 \pm 13,62$	$71,88 \pm 11,78$
Zigaretten/Tag	$4,05 \pm 9,23$	$3,90 \pm 7,28$	$4,21 \pm 11,21$	$2,75 \pm 9,39$	$5,35 \pm 9,13$
RR systolisch (mmHg)	$127,08 \pm 14,77$	$132,71 \pm 12,14$	$120,84 \pm 15,18$	$125,95 \pm 15,43$	$128,20 \pm 14,38$
RR diastolisch (mmHg)	$78,65 \pm 11,50$	$82,33 \pm 10,95$	$74,58 \pm 10,95$	$77,45 \pm 13,32$	$79,85 \pm 9,53$
Puls	$80,05 \pm 14,35$	$76,29 \pm 11,26$	$84,21 \pm 16,45$	$80,95 \pm 14,91$	$79,15 \pm 14,11$
Suppressoren	20	13	7	8	12
Non-Suppressoren	20	8	12	12	8
Responder	27	16	11	12	15
Non-Responder	13	5	8	8	5
HAM-D Gesamtwert in Woche 0	$28,20 \pm 6,17$	$28,38 \pm 6,98$	$28,00 \pm 5,32$	$30,45 \pm 6,72$	$25,95 \pm 4,73$
Dauer der aktuellen Krankheitsphase (in Tagen)	$131,90 \pm 225,12$	$98,62 \pm 90,23$	$168,68 \pm 313,12$	$171,45 \pm 305,06$	$92,35 \pm 87,60$
Erstmanifestationen	17	10	7	7	10
Anzahl bisheriger depressiver Episoden	$2,15 \pm 1,33$	$1,95 \pm 1,24$	$2,37 \pm 1,42$	$2,55 \pm 1,57$	$1,75 \pm 0,91$
Zeitdauer seit Beginn der Erkrankung (in Wochen)	$475,50 \pm 611,36$	$301,71 \pm 400,72$	$667,58 \pm 746,47$	$633,40 \pm 730,85$	$317,60 \pm 424,92$
Dauer des aktuellen Krankenhausaufenthalts (in Tagen)	$71,48 \pm 84,55$	$58,57 \pm 43,84$	$85,74 \pm 113,78$	$74,90 \pm 53,46$	$68,05 \pm 108,59$

Tabelle 4. Klinische und demographische Daten des Patientenkollektivs (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Die Prüfung auf statistische Signifikanz in Bezug auf Geschlechtszugehörigkeit (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Wert = 0,100, df = 1, p = 0,752), Alter der Patienten (T-Test: T = 1,224, df = 38, p = 0,228), Dauer der aktuellen Krankheitsphase (U-Test nach Mann & Whitney: Z = -1,319, p = 0,192), Anzahl bisheriger Krankheitsepisoden (U-Test nach Mann & Whitney: Z = -1,595, p = 0,134), Zeitdauer seit Beginn der Erkrankung (U-Test nach Mann & Whitney: Z = -1,408, p = 0,165) und Dauer des aktuellen Krankenhausaufenthalts (U-Test nach Mann & Whitney: Z = -1,502, p = 0,134) ergab, dass die Unterschiede der beiden Gruppen ESC/QUE und ESC im zufälligen Bereich liegen.

Hingegen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für die HAM-D-Gesamtwerte in Woche 0 (T-Test: T = 2,448, df = 38, **p = 0,019**) zwischen diesen beiden Gruppen belegt werden:

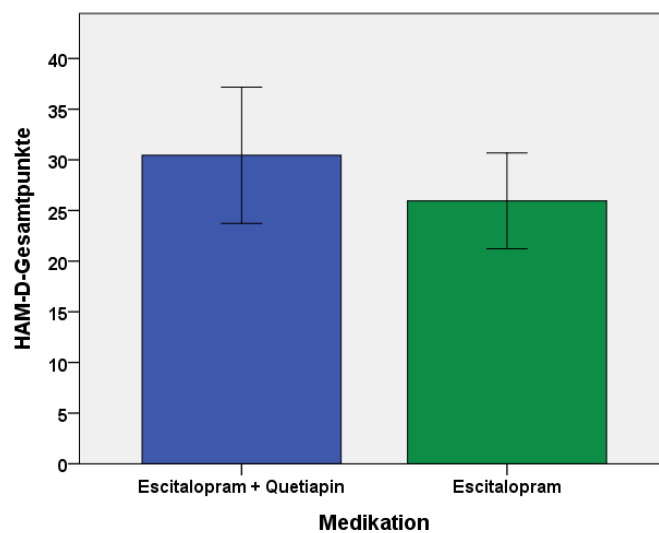


Abbildung 8. HAM-D-Mittelwerte für die Gruppen ESC/QUE und ESC in Woche 0

3.2. Endokrinologische Daten

3.2.1. Gruppe ESC/QUE

3.2.1.1. Cortisol-Werte

Test	Zeitpunkt	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Dex/CRH-Test Woche 0	00 Min.	5,96	187,20	40,16	49,33
	15 Min.	6,18	281,10	53,33	76,23
	30 Min.	5,75	530,70	127,52	158,14
	45 Min.	6,32	643,30	153,88	188,44
	60 Min.	11,59	627,50	152,19	190,48
	75 Min.	12,10	616,10	160,99	192,51
Dex/CRH-Test Woche 1	00 Min.	5,29	213,40	25,80	44,81
	15 Min.	5,73	250,10	39,37	61,36
	30 Min.	9,90	508,00	68,49	112,08
	45 Min.	10,54	575,20	79,05	125,45
	60 Min.	11,79	629,10	91,30	136,13
	75 Min.	10,56	566,40	88,99	120,73
Dex/CRH-Test Woche 5	00 Min.	6,89	34,37	16,01	8,10
	15 Min.	7,40	54,56	21,11	12,16
	30 Min.	7,54	504,90	48,20	51,40
	45 Min.	9,39	255,00	62,51	72,86
	60 Min.	10,41	269,00	75,31	86,18
	75 Min.	9,73	244,80	74,23	81,41

Tabelle 5. Im Serum gemessene Cortisol-Werte (nmol/l) der Gruppe ESC/QUE

In der Gruppe ESC/QUE stiegen die während des Dex/CRH-Tests in Woche 0 gemessenen Cortisolkonzentrationen von durchschnittlich 40,16 nmol/l zum Zeitpunkt 00 Min. auf einen Höchstwert von durchschnittlich 160,99 nmol/l zum Zeitpunkt 75 Min. an. Während dieses Dex/CRH-Tests wurden auch die größten interindividuellen Abweichungen des Cortisolspiegels beobachtet: Ein Patient erreichte beispielsweise zum Zeitpunkt 45 Min. einen Cortisolwert von 643,30 nmol/l (siehe Abb. 9).

Während des Dex/CRH-Tests nach einer Woche Therapie mit Escitalopram und Quetiapin zeigten sich deutlich erniedrigte Cortisolkonzentrationen. Es war noch ein Anstieg von durchschnittlich 25,80 nmol/l zum Zeitpunkt 00 Min. auf einen Höchstwert von durchschnittlich 91,30 nmol/l zum Zeitpunkt 60 Min. festzustellen. Nach 5 Wochen Behandlung ergab sich ein Anstieg der durchschnittlichen Cortisolwerte vom nochmals reduzierten Ausgangswert von 16,01 nmol/l zum Zeitpunkt 00 Min. auf einen Höchstwert von 75,31 nmol/l zum Zeitpunkt 60 Min. Auch die Variationsbreite der gemessenen Werte zwischen den Patienten wurde während der Dex/CRH-Tests nach Therapiebeginn (Woche 1 und 5) deutlich geringer (siehe Abb. 10 und 11).

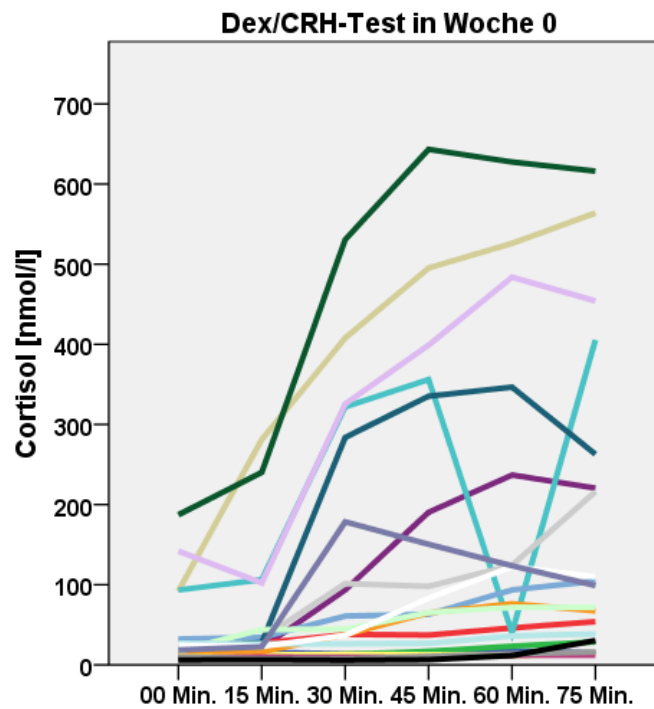


Abbildung 9. Cortisol-Einzelwertkurven der Gruppe ESC/QUE in Woche 0

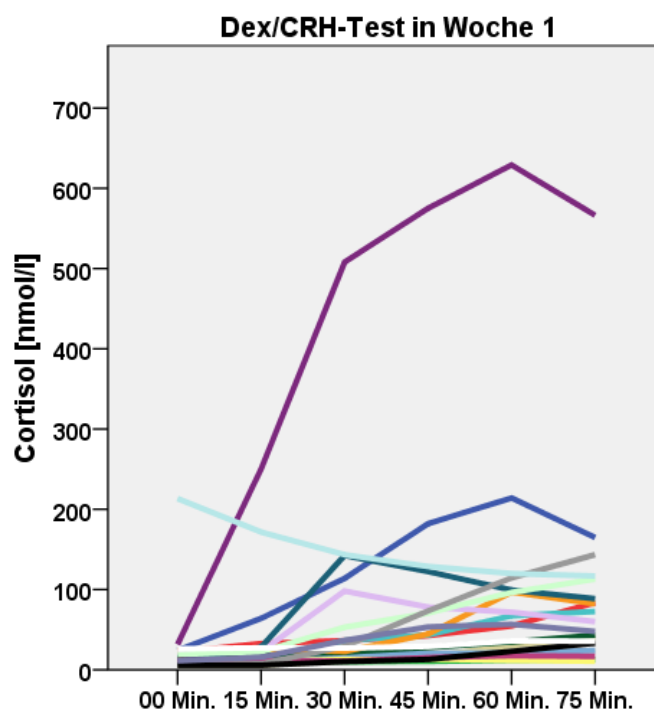


Abbildung 10. Cortisol-Einzelwertkurven der Gruppe ESC/QUE in Woche 1

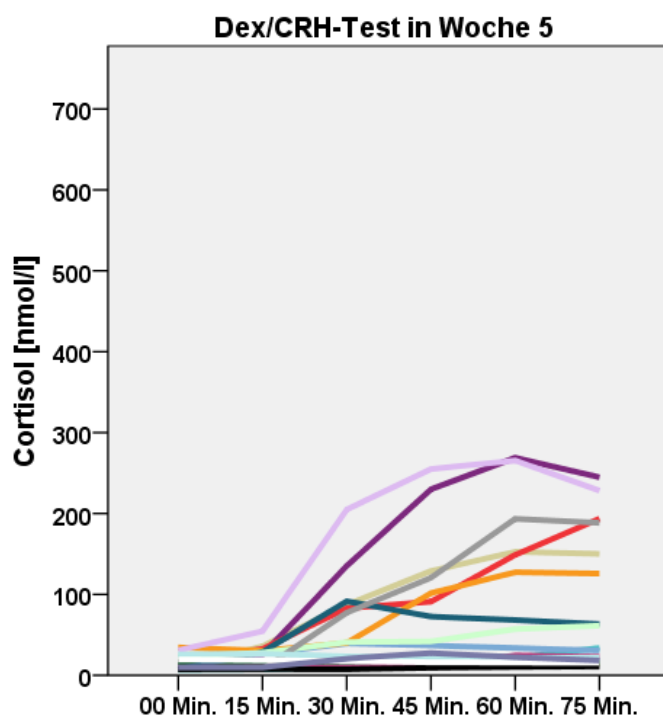


Abbildung 11. Cortisol-Einzelwertkurven der Gruppe ESC/QUE in Woche 5

3.2.1.2. ACTH-Werte

Test	Zeitpunkt	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Dex/CRH-Test Woche 0	00 Min.	0,22	4,57	1,00	1,16
	15 Min.	0,22	11,20	2,94	3,32
	30 Min.	0,30	15,83	3,70	4,58
	45 Min.	0,22	16,37	4,61	5,00
	60 Min.	0,61	14,52	4,13	3,95
	75 Min.	0,55	12,93	3,78	3,78
Dex/CRH-Test Woche 1	00 Min.	0,22	1,09	0,53	0,31
	15 Min.	0,22	6,37	1,64	1,53
	30 Min.	0,69	7,29	1,94	1,52
	45 Min.	0,22	8,46	2,18	1,71
	60 Min.	0,90	7,57	2,35	1,58
	75 Min.	0,84	5,12	2,18	1,20
Dex/CRH-Test Woche 5	00 Min.	0,22	1,35	0,49	0,31
	15 Min.	0,23	3,51	1,49	1,09
	30 Min.	0,41	4,73	1,86	1,32
	45 Min.	0,42	5,54	2,13	1,55
	60 Min.	0,30	5,60	2,17	1,63
	75 Min.	0,22	5,08	2,06	1,55

Tabelle 6. Im Serum gemessene ACTH-Werte (pmol/l) der Gruppe ESC/QUE

In der Gruppe ESC/QUE stiegen die während des Dex/CRH-Tests in Woche 0 gemessenen ACTH-Konzentrationen von durchschnittlich 1,00 pmol/l zum Zeitpunkt 00 Min. auf einen Höchstwert von durchschnittlich 4,61 pmol/l zum Zeitpunkt 45 Min. an. Analog zu den Cortisol-Werten waren auch während dieses Dex/CRH-Tests die größten interindividuellen Abweichungen des ACTH-Spiegels zu beobachten: Der höchste gemessene Wert eines Patienten betrug 16,37 pmol/l zum Zeitpunkt 45 Minuten (siehe Abb. 12).

Während des Dex/CRH-Tests nach einer Woche Therapie mit Escitalopram und Quetiapin waren auch die ACTH-Konzentrationen deutlich erniedrigt. Es kam zu einem Anstieg von durchschnittlich 0,53 pmol/l zum Zeitpunkt 00 Min. auf einen Höchstwert von durchschnittlich 2,35 pmol/l zum Zeitpunkt 60 Min. Nach 5 Wochen Behandlung ergab sich ein Anstieg der durchschnittlichen ACTH-Werte von 0,49 pmol/l zum Zeitpunkt 00 Min. auf einen Höchstwert von 2,17 pmol/l zum Zeitpunkt 60 Min. Wiederum zeigte sich eine deutlich verminderte Variationsbreite der gemessenen Werte zwischen den Patienten während der Dex/CRH-Tests nach Therapiebeginn (siehe Abb. 13 und 14).

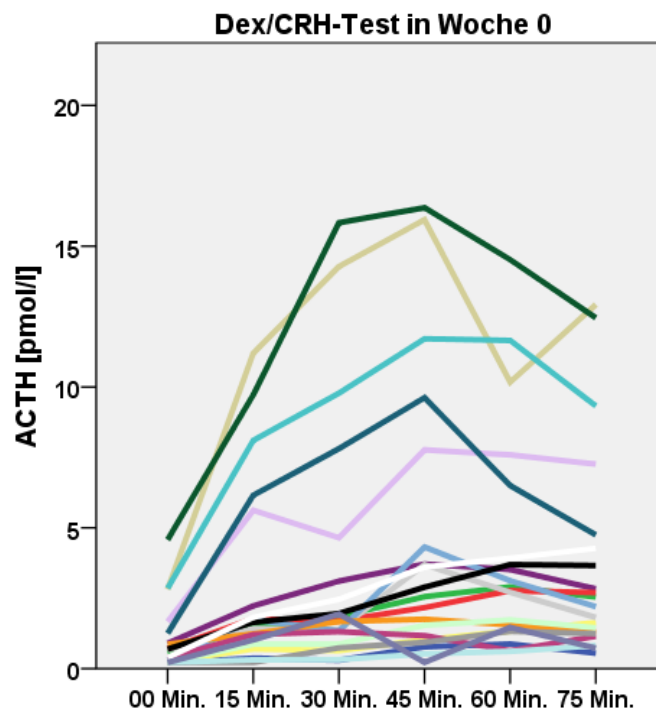


Abbildung 12. ACTH-Einzelwertkurven der Gruppe ESC/QUE in Woche 0

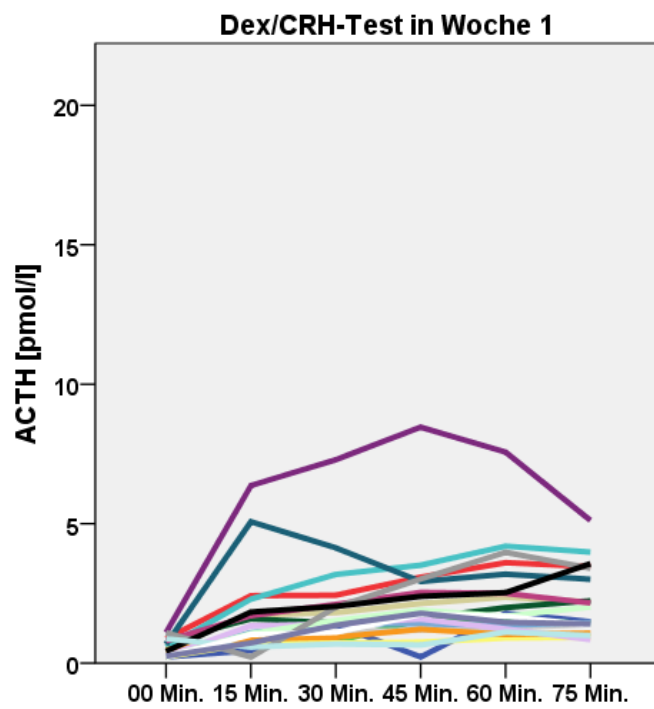


Abbildung 13. ACTH-Einzelwertkurven der Gruppe ESC/QUE in Woche 1

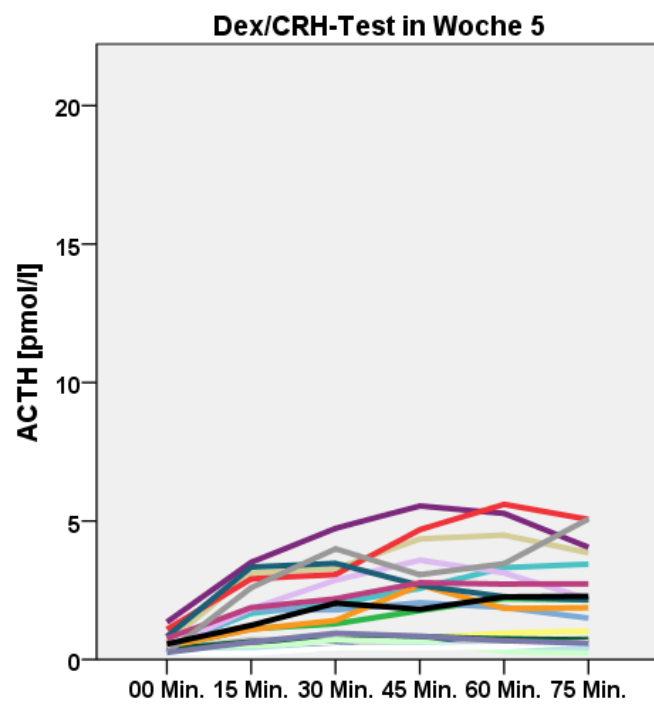


Abbildung 14. ACTH-Einzelwertkurven der Gruppe ESC/QUE in Woche 5

3.2.2. Gruppe ESC

3.2.2.1. Cortisol-Werte

Test	Zeitpunkt	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Dex/CRH-Test Woche 0	00 Min.	5,61	39,82	17,61	10,86
	15 Min.	5,69	108,50	23,40	22,63
	30 Min.	6,61	203,40	47,11	55,85
	45 Min.	7,65	331,70	71,47	88,30
	60 Min.	6,25	419,90	91,56	111,48
	75 Min.	5,56	466,00	95,69	114,14
Dex/CRH-Test Woche 1	00 Min.	8,87	267,10	30,01	56,81
	15 Min.	7,58	457,80	43,11	98,82
	30 Min.	9,01	635,20	74,98	114,58
	45 Min.	7,27	536,50	81,32	131,99
	60 Min.	7,80	395,20	88,38	120,16
	75 Min.	7,44	346,10	87,11	111,86
Dex/CRH-Test Woche 5	00 Min.	6,38	342,30	30,76	73,66
	15 Min.	7,84	514,80	43,79	112,06
	30 Min.	7,39	596,30	75,96	147,72
	45 Min.	7,63	556,00	86,71	147,48
	60 Min.	6,83	471,20	105,34	145,47
	75 Min.	6,61	455,00	106,27	134,30

Tabelle 7. Im Serum gemessene Cortisol-Werte (nmol/l) der Gruppe ESC

In der Gruppe ESC stiegen die während des Dex/CRH-Tests in Woche 0 gemessenen Cortisolkonzentrationen von durchschnittlich 17,61 nmol/l zum Zeitpunkt 00 Min. auf einen Höchstwert von durchschnittlich 95,69 nmol/l zum Zeitpunkt 75 Min. an.

Während des Dex/CRH-Tests nach einer Woche Therapie mit Escitalopram stiegen die Cortisolkonzentrationen vom erhöhten Ausgangswert von durchschnittlich 30,01 nmol/l zum Zeitpunkt 00 Min. auf einen Höchstwert von durchschnittlich 88,38 nmol/l zum Zeitpunkt 60 Min. an. Nach 5 Wochen Behandlung ergab sich ein fast unveränderter Anstieg der Cortisolwerte von durchschnittlich 30,76 nmol/l zum Zeitpunkt 00 Min. auf einen Höchstwert von durchschnittlich 106,27 nmol/l zum Zeitpunkt 75 Min. Während aller Dex/CRH-Tests wurden hier große interindividuelle Abweichungen und hohe Einzelwerte der Cortisolspiegel beobachtet (siehe Abb. 15, 16 und 17).

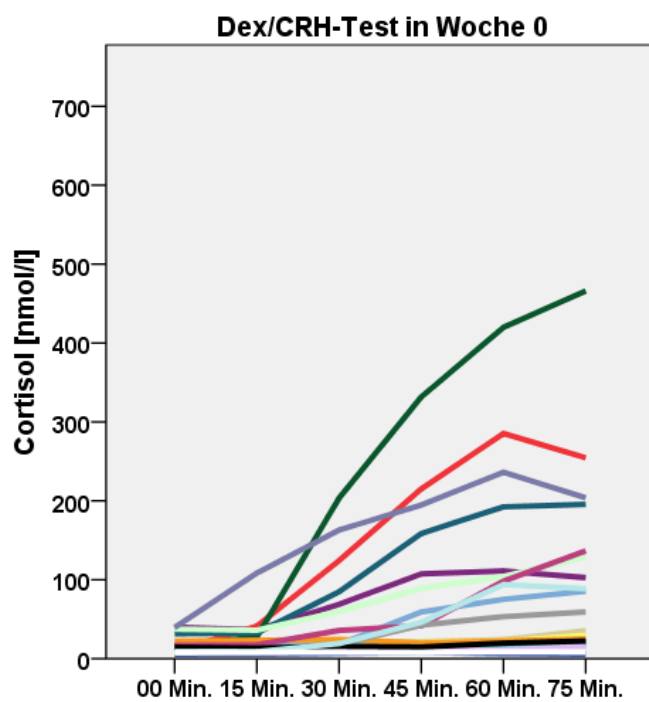


Abbildung 15. Cortisol-Einzelwertkurven der Gruppe ESC in Woche 0

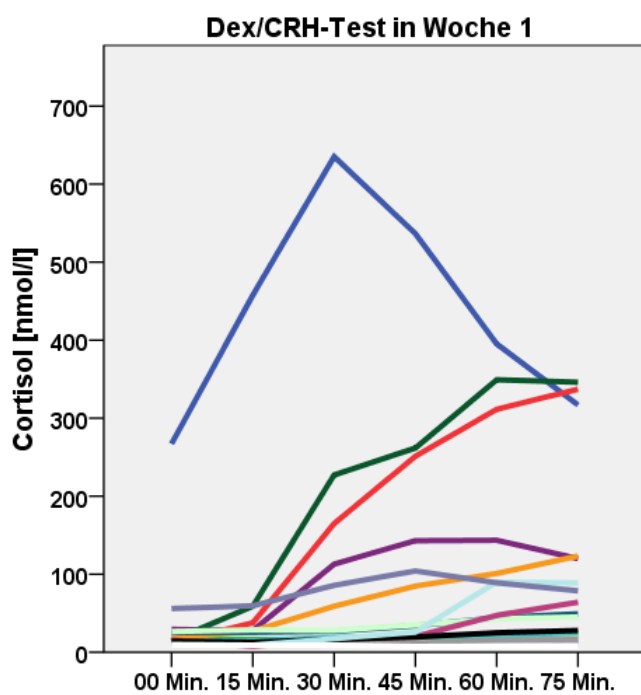


Abbildung 16. Cortisol-Einzelwertkurven der Gruppe ESC in Woche 1

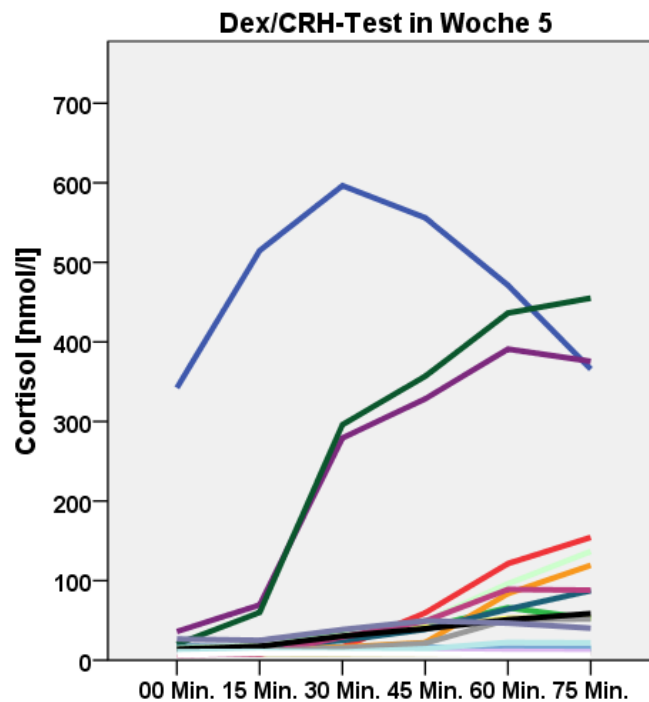


Abbildung 17. Cortisol-Einzelwertkurven der Gruppe ESC in Woche 5

3.2.2.2. ACTH-Werte

Test	Zeitpunkt	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Dex/CRH-Test Woche 0	00 Min.	0,22	1,35	0,53	0,33
	15 Min.	0,43	3,70	1,38	0,84
	30 Min.	0,47	5,41	1,83	1,12
	45 Min.	0,73	6,37	2,23	1,61
	60 Min.	0,69	6,71	2,46	1,63
	75 Min.	0,44	5,96	2,24	1,45
Dex/CRH-Test Woche 1	00 Min.	0,22	6,92	0,83	1,46
	15 Min.	0,22	16,02	2,17	3,51
	30 Min.	0,22	12,73	2,45	3,00
	45 Min.	0,22	12,94	2,75	3,20
	60 Min.	0,22	9,23	2,66	2,39
	75 Min.	0,22	8,56	2,68	2,54
Dex/CRH-Test Woche 5	00 Min.	0,22	9,36	0,91	2,00
	15 Min.	0,22	20,26	2,23	4,33
	30 Min.	0,22	17,72	2,47	3,71
	45 Min.	0,22	15,06	2,53	3,17
	60 Min.	0,34	12,54	2,60	2,69
	75 Min.	0,22	9,53	2,34	2,03

Tabelle 8. Im Serum gemessene ACTH-Werte (pmol/l) der Gruppe ESC

In der Gruppe ESC stiegen die während des Dex/CRH-Tests in Woche 0 gemessenen ACTH-Konzentrationen von durchschnittlich 0,53 pmol/l zum Zeitpunkt 00 Min. auf einen Höchstwert von durchschnittlich 2,46 pmol/l zum Zeitpunkt 60 Min. an.

Während des Dex/CRH-Tests nach einer Woche Therapie mit Escitalopram stiegen die ACTH-Konzentrationen von durchschnittlich 0,83 pmol/l zum Zeitpunkt 00 Min. auf einen Höchstwert von durchschnittlich 2,75 pmol/l zum Zeitpunkt 45 Min. an. Nach 5 Wochen Behandlung ergab sich ein ähnlicher Anstieg der ACTH-Werte von durchschnittlich 0,91 pmol/l zum Zeitpunkt 00 Min. auf einen Höchstwert von durchschnittlich 2,60 pmol/l zum Zeitpunkt 60 Min. Besonders bei den Dex/CRH-Tests in Woche 1 und 5 wurden deutliche interindividuelle Abweichungen und hohe Einzelwerte der ACTH-Spiegel beobachtet (siehe Abb. 19 und 20).

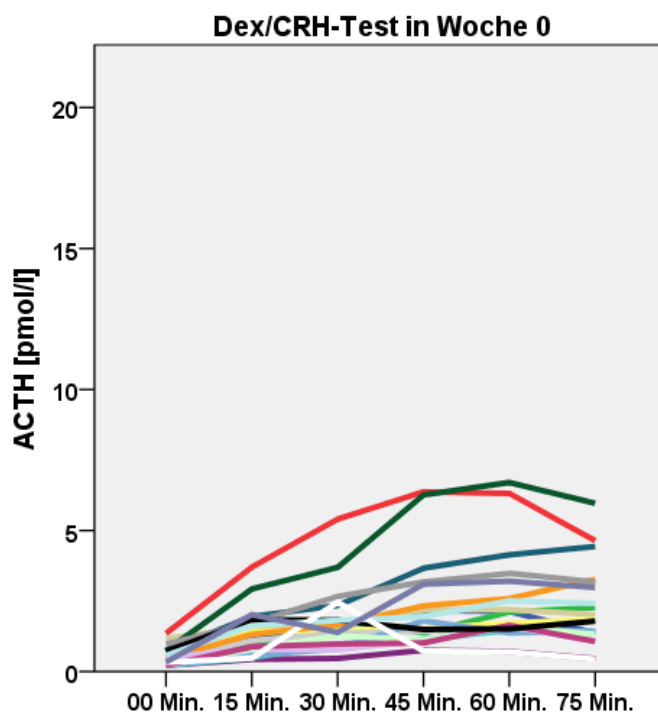


Abbildung 18. ACTH-Einzelwertkurven der Gruppe ESC in Woche 0

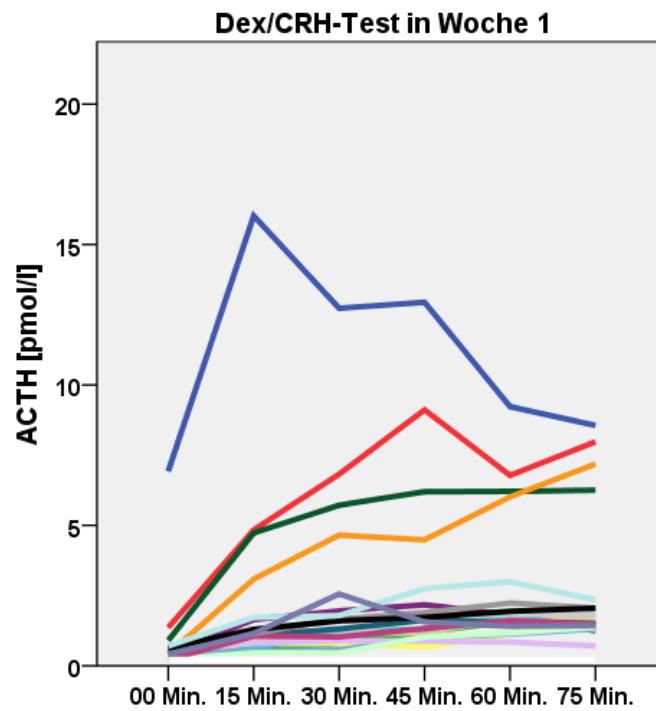


Abbildung 19. ACTH-Einzelwertkurven der Gruppe ESC in Woche 1

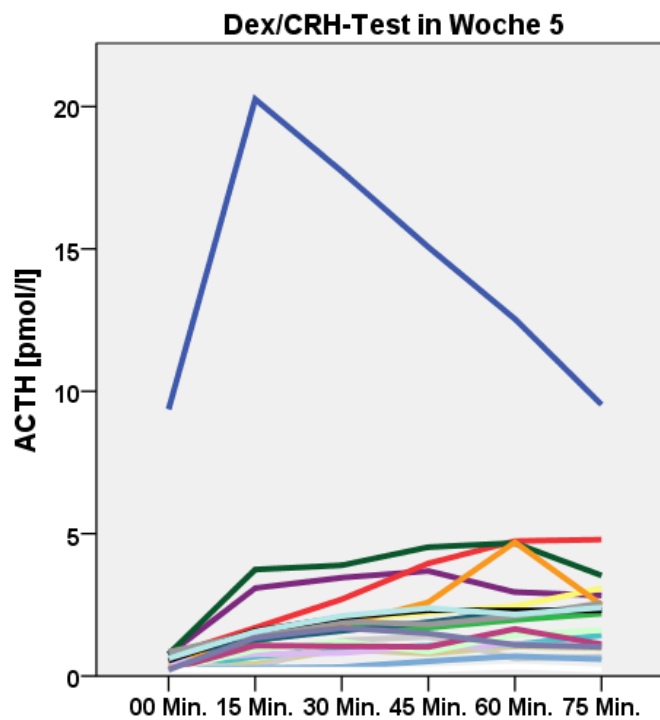


Abbildung 20. ACTH-Einzelwertkurven der Gruppe ESC in Woche 5

3.2.3. Vergleich der Gruppe ESC/QUE mit der Gruppe ESC

Beim Dex/CRH-Test vor Therapiebeginn (Woche 0) zeigte sich ein ähnlicher Kurvenverlauf der bestimmten endokrinen Mittelwerte. Die Patienten der Gruppe ESC wiesen allerdings sowohl für Cortisol ($17,61 \pm 10,86$ nmol/l) wie auch für ACTH ($0,53 \pm 0,33$ pmol/l) gegenüber der Gruppe ESC/QUE (Cortisol: $40,16 \pm 49,33$ nmol/l; ACTH: $1,00 \pm 1,16$ pmol/l) geringere Ausgangswerte auf.

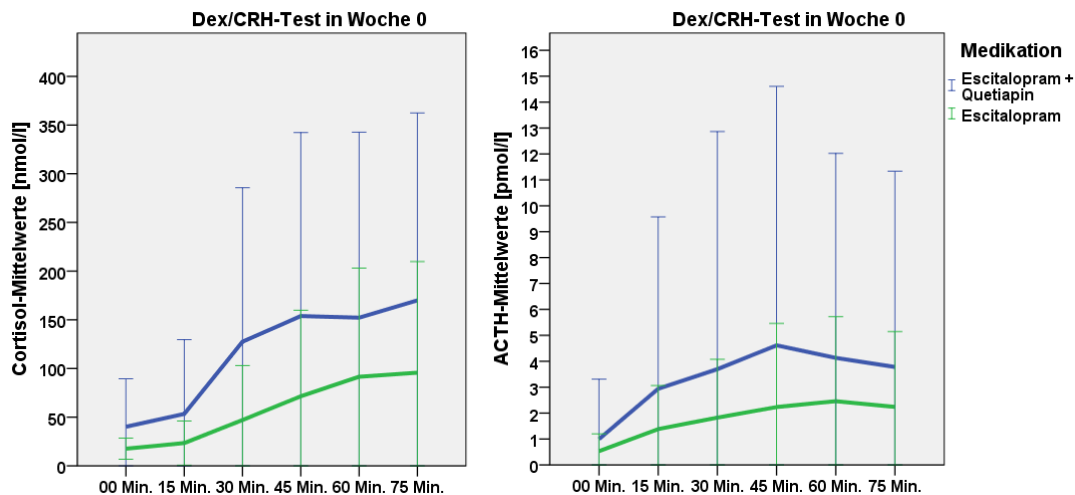


Abbildung 21. Mittelwertkurven für Cortisol und ACTH in Woche 0

Nach einer Woche zeigten sich in beiden Gruppen sehr ähnliche Kurvenverläufe:

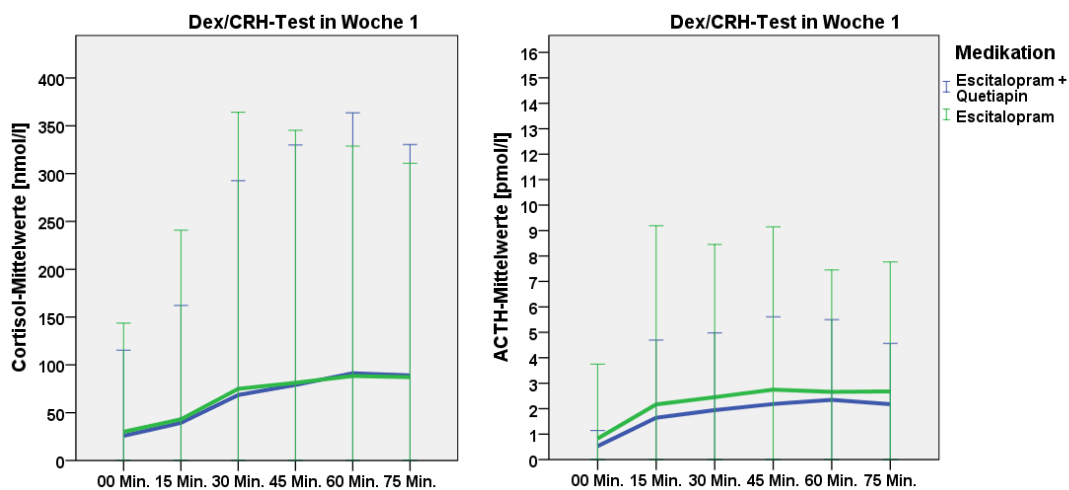


Abbildung 22. Mittelwertkurven für Cortisol und ACTH in Woche 1

Nach 5 Wochen Behandlung ergab sich ein ähnliches Bild wie in Woche 1, wobei die Gruppe ESC/QUE etwas niedrigere Werte erzielte:

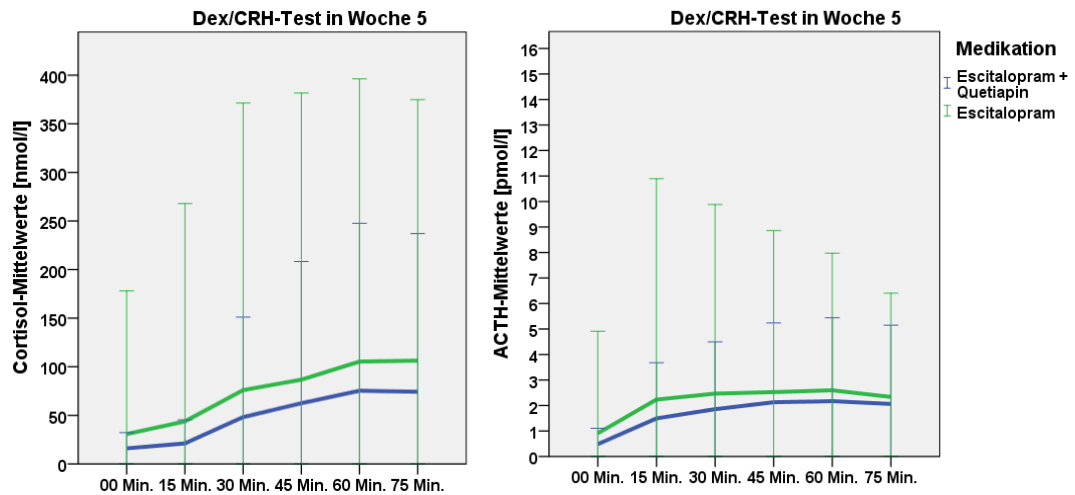


Abbildung 23. Mittelwertkurven für Cortisol und ACTH in Woche 5

Im Wochenvergleich war ein Rückgang der Cortisol- und ACTH-Werte vor CRH-Stimulation (Messzeitpunkt 00) in der Gruppe ESC/QUE zu erkennen, der sich mit zunehmender Therapiedauer fortsetzte. In der Gruppe ESC stiegen die entsprechenden Cortisol- und ACTH-Werte im Beobachtungszeitraum dagegen an (siehe Tab. 5 - 8).

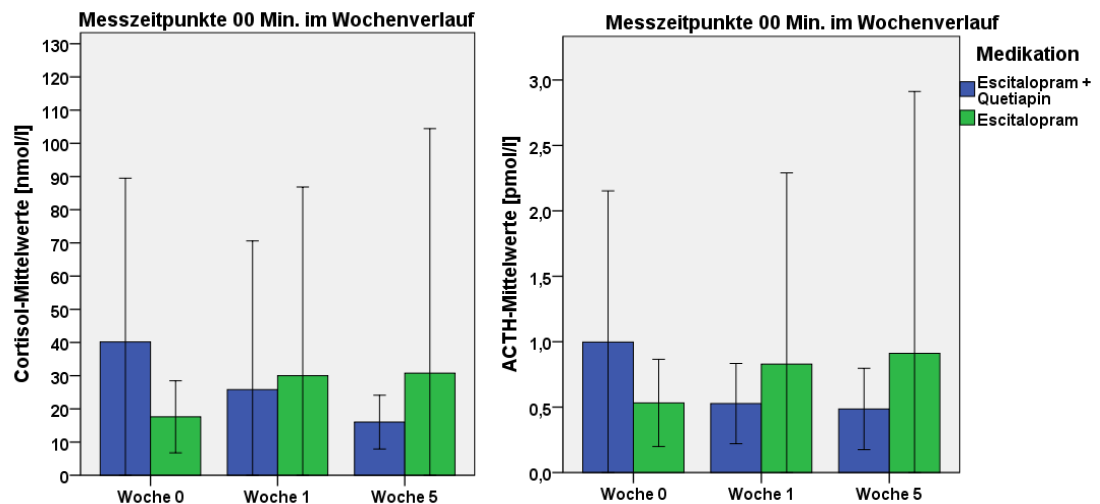


Abbildung 24. Cortisol- und ACTH-Mittelwerte vor Stimulation

Der Wochenvergleich der Gesamthormonausschüttung von Cortisol und ACTH nach CRH-Stimulation – gemessen als AUC – ließ einen ähnlichen Verlauf erkennen. In der Gruppe ESC/QUE nahm die Reaktivität auf CRH mit zunehmender Therapiedauer ab. In der Gruppe ESC nahm sie gegenüber dem Ausgangsniveau geringfügig zu:

	Cortisol-AUC [nmol/l x min]			ACTH-AUC [pmol/l x min]		
	Woche 0	Woche 1	Woche 5	Woche 0	Woche 1	Woche 5
ESC/QUE	8879,91 ± 10618,68	5034,09 ± 7369,70	3783,62 ± 3846,63	266,55 ± 285,55	142,07 ± 100,53	133,86 ± 94,05
ESC	4352,68 ± 4889,65	5195,41 ± 8221,16	5704,79 ± 9314,78	139,33 ± 87,22	176,78 ± 204,93	171,71 ± 235,00

Tabelle 9. Cortisol-AUC und ACTH-AUC (Mittelwert ± Standardabweichung)

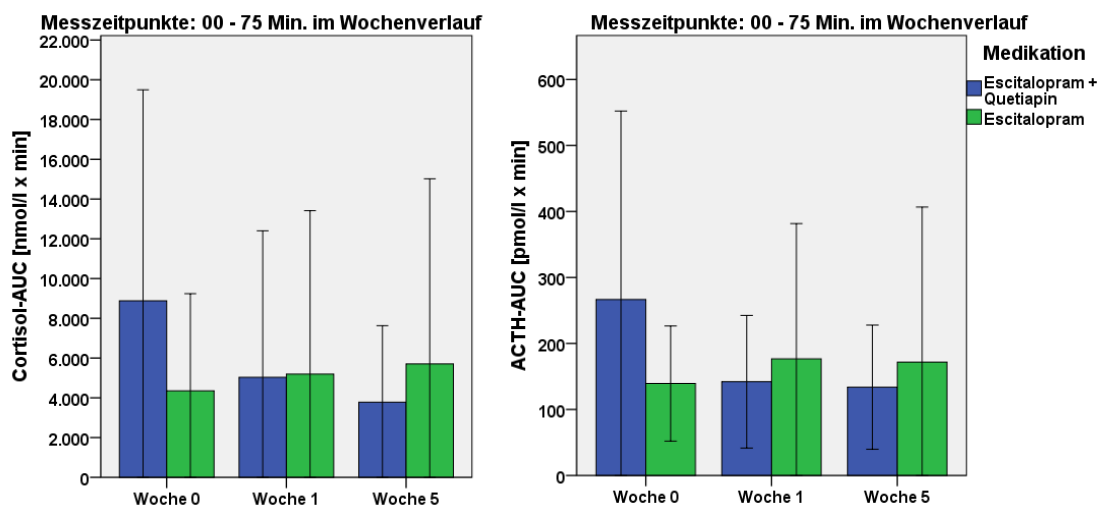


Abbildung 25. Cortisol-AUC und ACTH-AUC

Der Wochenverlauf der Mittelwerte vor Stimulation, sowie der AUC-Werte wurde hinsichtlich des Faktors „Zeit“ für die Gruppen ESC/QUE und ESC mit Hilfe einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung zunächst getrennt statistisch untersucht. Hierbei fand sich ein signifikanter „Zeit-Effekt“ für ACTH-AUC ($p = 0,049$) in der Gruppe ESC/QUE. Keine Signifikanz ließ sich für die sonstigen endokrinen Parameter innerhalb der Gruppe ESC/QUE und innerhalb der Gruppe ESC feststellen:

ESC/QUE	Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation	ACTH-Mittelwerte vor Stimulation	Cortisol-AUC	ACTH-AUC
	F = 3,597 df = 1,340 p = 0,058	F = 2,848 df = 1,521 p = 0,087	F = 2,028 df = 2,000 p = 0,161	F = 3,638 df = 1,547 p = 0,049
ESC	Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation	ACTH-Mittelwerte vor Stimulation	Cortisol-AUC	ACTH-AUC
	F = 0,577 df = 1,187 p = 0,484	F = 0,352 df = 1,295 p = 0,614	F = 0,049 df = 1,393 p = 0,897	F = 0,069 df = 1,431 p = 0,876

Tabelle 10. Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung für die Gruppen ESC/QUE und ESC

Die Prüfung auf statistische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ESC/QUE und ESC („Gruppen-Effekt“) mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung ergab keinen signifikanten Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf den Faktor Zeit:

Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation	ACTH-Mittelwerte vor Stimulation	Cortisol-AUC	ACTH-AUC
F = 2,890 df = 1,327 p = 0,084	F = 2,627 df = 1,476 p = 0,096	F = 1,467 df = 1,548 p = 0,239	F = 1,756 df = 1,501 p = 0,188

Tabelle 11. Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung für den Gruppenvergleich ESC/QUE vs. ESC

3.2.4. Vergleich Suppressoren mit Non-Suppressoren

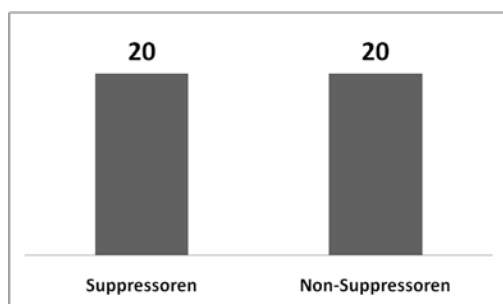


Abbildung 26. Anzahl der Suppressoren und Non-Suppressoren

Nach Ausrichtung des Grenzwertes am Median des Flächenintegrals der gemessenen Cortisolspiegel – als Maß für die Gesamthormonausschüttung – ergab sich folgende Einteilung: Als Non-Suppressor wurde bezeichnet, wer während des DEX/CRH-Tests in Woche 0 einen Cortisol-AUC-Wert von mehr als 3274 nmol/l x min aufwies. Somit konnten 20 Patienten als Suppressoren und 20 Patienten als Non-Suppressoren eingestuft werden. Die Merkmalsverteilung ist nebenstehender Tabelle zu entnehmen. Non-Suppressoren waren tendenziell eher weiblich, höheren Alters und wiesen höhere Blutdruck- bzw. Pulswerte auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Suppressoren und Non-Suppressoren ließ sich jedoch nicht erkennen. Dies wurde in Bezug auf Geschlechtszugehörigkeit (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Wert = 2,506, df = 1, p = 0,113), Alter der Patienten (T-Test: T = 0,983, df = 38, p = 0,332), HAM-D-Gesamtwerte in Woche 0 (T-Test: T = 1,455, df = 38, p = 0,154), Dauer der aktuellen Krankheitsphase (U-Test nach Mann & Whitney: Z = -1,523, p = 0,134), Anzahl bisheriger Krankheitsphasen (T-Test: T = 0,949, df = 38, p = 0,349), Zeitdauer seit Beginn der Erkrankung (T-Test: T = 1,251, df = 38, p = 0,219) und Dauer des aktuellen Krankenhausaufenthalts (U-Test nach Mann & Whitney: Z = -1,665, p = 0,096) geprüft.

	Suppressoren	Non-Suppressoren
Anzahl	20	20
Geschlecht (m : w)	13 : 7	8 : 12
Alter (Jahre)	42,50 ± 11,64	46,30 ± 12,78
Größe (cm)	171,89 ± 6,89	171,55 ± 7,29
Gewicht (kg)	70,73 ± 11,51	72,84 ± 13,56
Zigaretten/Tag	5,95 ± 10,77	2,15 ± 7,17
RR systolisch (mmHg)	123,80 ± 11,82	130,35 ± 16,89
RR diastolisch (mmHg)	78,85 ± 12,12	78,45 ± 11,16
Puls	77,80 ± 13,41	82,30 ± 15,25
Responder	12	15
Non-Responder	8	5
HAM-D Gesamtwert in Woche 0	26,80 ± 5,47	29,60 ± 6,64
Dauer der aktuellen Krankheitsphase (in Tagen)	182,55 ± 308,26	81,25 ± 60,05
Erstmanifestationen	9	8
Anzahl bisheriger depressiver Episoden	1,95 ± 1,15	2,35 ± 1,50
Zeitdauer seit Beginn der Erkrankung (in Wochen)	355,45 ± 432,95	595,55 ± 741,21
Dauer des aktuellen Krankenhausaufenthalts (in Tagen)	88,85 ± 110,89	54,10 ± 41,75

Tabelle 12. Klinische und demographische Daten von Suppressoren und Non-Suppressoren (Mittelwert ± Standardabweichung)

3.2.4.1. Gruppe der Suppressoren

Von den Suppressoren erhielten 8 Patienten (40 %) die Kombinationstherapie aus Escitalopram und Quetiapin und 12 Patienten (60 %) die Monotherapie mit Escitalopram. Im Wochenvergleich der Cortisol-Werte vor CRH-Stimulation erreichten die Suppressoren in der Gruppe ESC/QUE nach starkem zwischenzeitlichem Anstieg von $13,64 \pm 7,44$ nmol/l in Woche 0 auf $38,01 \pm 71,20$ nmol/l in Woche 1 mit $13,49 \pm 6,19$ nmol/l wieder in etwa den Ausgangswert. Unter den Suppressoren der Gruppe ESC nahmen die Cortisol-Werte zum Messzeitpunkt 00 Min. im Beobachtungszeitraum dagegen zu (Woche 0: $12,07 \pm 4,70$ nmol/l; Woche 1: $34,14 \pm 73,42$ nmol/l; Woche 5: $39,09 \pm 95,52$ nmol/l).

Der Wochenvergleich der Gesamthormonausschüttung von Cortisol nach CRH-Stimulation ließ einen ähnlichen Verlauf erkennen. Suppressoren in der Gruppe ESC/QUE erreichten in Woche 0: $1322,91 \pm 768,82$ nmol/l x min; in Woche 1: $4084,09 \pm 4166,02$ nmol/l x min; und in Woche 5: $2676,55 \pm 2805,45$ nmol/l x min. Suppressoren in der Gruppe ESC erreichten in Woche 0: $1397,64 \pm 788,32$ nmol/l x min; in Woche 1: $4346,76 \pm 9657,91$ nmol/l x min; und in Woche 5: $4621,87 \pm 10360,57$ nmol/l x min.

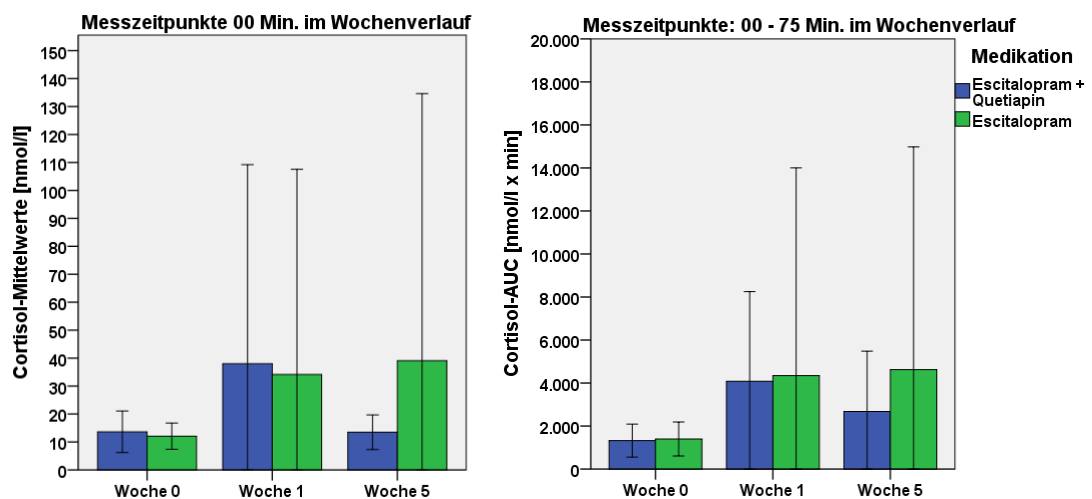


Abbildung 27. Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation und Cortisol-AUC der Suppressoren

Der Wochenvergleich der ACTH-Werte entsprach dem der Cortisol-Werte. Vor CRH-Stimulation erreichten die Suppressoren in der Gruppe ESC/QUE nach zwischenzeitlichem Anstieg von $0,40 \pm 0,22$ pmol/l in Woche 0 auf $0,60 \pm 0,35$ pmol/l in Woche 1 mit $0,47 \pm 0,32$ pmol/l wieder einen niedrigeren Wert. Unter den Suppressoren der Gruppe ESC nahmen die ACTH-Werte zum Meßzeitpunkt 00 Min. im Beobachtungszeitraum dagegen zu (Woche 0: $0,55 \pm 0,29$ pmol/l; Woche 1: $1,00 \pm 1,87$ pmol/l; Woche 5: $1,20 \pm 2,58$ pmol/l). Der Wochenvergleich der Gesamthormonausschüttung von ACTH nach CRH-Stimulation verlief in beiden Gruppen ähnlich ansteigend. Suppressoren in der Gruppe ESC/QUE erreichten in Woche 0: $96,46 \pm 58,37$ pmol/l x min; in Woche 1: $120,32 \pm 59,40$ pmol/l x min; und in Woche 5: $132,76 \pm 95,25$ pmol/l x min. Suppressoren in der Gruppe ESC erreichten in Woche 0: $116,54 \pm 36,38$ pmol/l x min; in Woche 1: $175,72 \pm 235,10$ pmol/l x min; und in Woche 5: $189,22 \pm 298,79$ pmol/l x min.

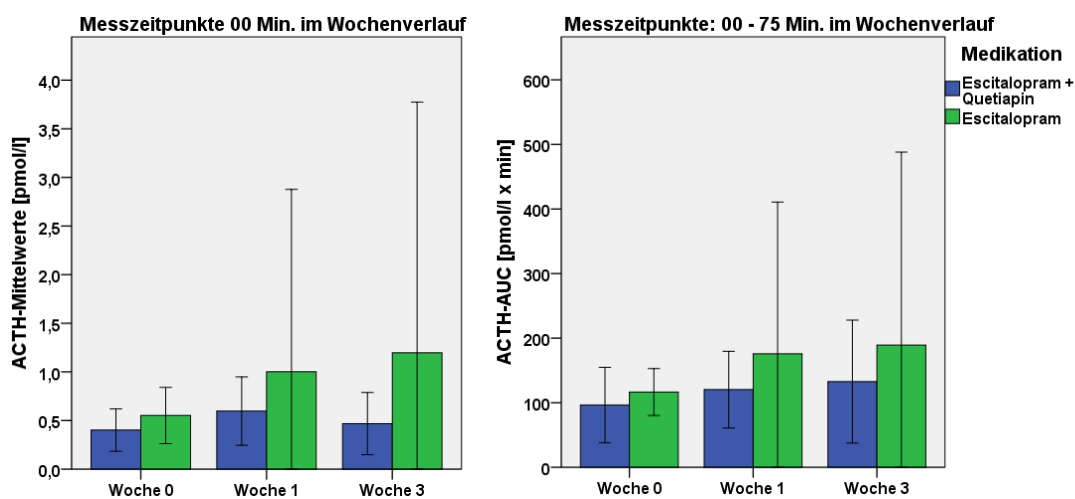


Abbildung 28. ACTH-Mittelwerte vor Stimulation und ACTH-AUC der Suppressoren

Der Wochenverlauf der Mittelwerte vor Stimulation, sowie der AUC-Werte wurde hinsichtlich des Faktors „Zeit“ für die Suppressoren der Gruppen ESC/QUE und ESC mit Hilfe einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung zunächst getrennt statistisch untersucht. Hierbei fand sich kein signifikanter „Zeit-Effekt“ innerhalb der Gruppe ESC/QUE (*Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation*: $F = 1,050$, $df = 1,101$, $p = 0,345$; *ACTH-Mittelwerte vor Stimulation*: $F = 1,080$, $df = 1,222$, $p = 0,344$; *Cortisol-AUC*: $F = 2,492$, $df = 2,000$, $p = 0,163$; *ACTH-AUC*: $F = 0,840$, $df = 2,000$, $p = 0,477$) und ebenso keiner innerhalb der Gruppe ESC (*Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation*: $F = 0,956$, $df = 1,027$, $p = 0,351$; *ACTH-Mittelwerte vor Stimulation*: $F = 0,113$, $df = 1,110$, $p = 0,769$; *Cortisol-AUC*: $F = 0,772$, $df = 1,288$, $p = 0,426$; *ACTH-AUC*: $F = 0,009$, $df = 1,371$, $p = 0,967$).

Die Prüfung auf statistische Unterschiede zwischen den Suppressoren der beiden Gruppen ESC/QUE und ESC („Gruppen-Effekt“) mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung ergab keinen signifikanten Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf den Faktor Zeit:

Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation	ACTH-Mittelwerte vor Stimulation	Cortisol-AUC	ACTH-AUC
F = 0,229 df = 1,411 p = 0,719	F = 0,613 df = 2,000 p = 0,553	F = 0,648 df = 2,000 p = 0,536	F = 0,528 df = 1,466 p = 0,541

Tabelle 13. Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung für den Gruppenvergleich ESC/QUE vs. ESC bei Suppressoren

Der HAM-D-Gesamtwert sank bei den mit Escitalopram und Quetiapin behandelten Suppressoren innerhalb von 5 Wochen im Durchschnitt um 29,64 % und bei den monotherapierten Patienten um 62,65 %. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Art der Medikation und Therapie-Response festgestellt werden (Exakter Test nach Fisher, $p = 0,167$).

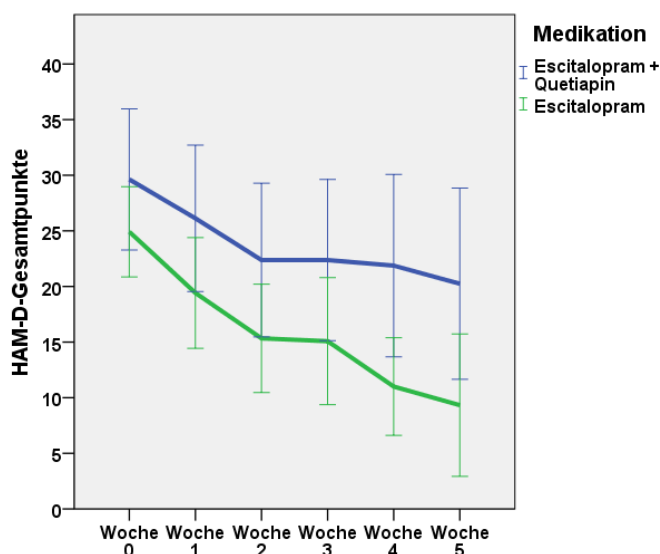


Abbildung 29. HAM-D-Mittelwerte der Suppressoren

3.2.4.2. Gruppe der Non-Suppressoren

Von den Non-Suppressoren erhielten 12 Patienten (60 %) die Kombinationstherapie aus Escitalopram und Quetiapin und 8 Patienten (40 %) die Monotherapie mit Escitalopram.

Im Wochenvergleich sanken die Cortisol-Werte vor CRH-Stimulation der Non-Suppressoren in der Gruppe ESC/QUE nach einem Höchstwert von $57,84 \pm 57,59$ nmol/l in Woche 0 auf $17,65 \pm 7,87$ nmol/l in Woche 1 und blieben mit $17,69 \pm 9,01$ nmol/l in Woche 5 auf diesem Niveau. Unter den Non-Suppressoren der Gruppe ESC gingen die Cortisol-Werte zum Meßzeitpunkt 00 Min. im Beobachtungszeitraum leicht zurück (Woche 0: $25,92 \pm 12,42$ nmol/l; Woche 1: $23,82 \pm 14,73$ nmol/l; Woche 5: $18,27 \pm 9,70$ nmol/l).

Der Wochenvergleich der Gesamthormonausschüttung von Cortisol nach CRH-Stimulation ließ einen ähnlichen Verlauf erkennen. Non-Suppressoren in der Gruppe ESC/QUE erreichten in Woche 0: $13917,91 \pm 11187,61$ nmol/l; in Woche 1: $5667,42 \pm 9037,37$ nmol/l; und in Woche 5: $4521,66 \pm 4366,19$ nmol/l. Non-Suppressoren in der Gruppe ESC erreichten in Woche 0: $8785,23 \pm 5147,30$ nmol/l; in Woche 1: $6468,39 \pm 5812,91$ nmol/l; und in Woche 5: $7329,16 \pm 7861,29$ nmol/l.

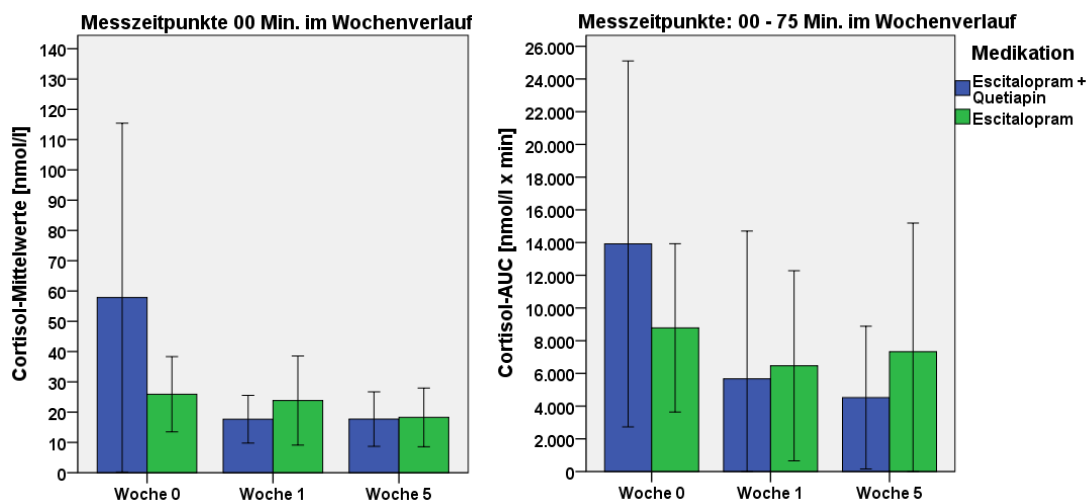


Abbildung 30. Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation und Cortisol-AUC der Non-Suppressoren

Der Wochenvergleich der ACTH-Werte entsprach dem der Cortisol-Werte. Vor CRH-Stimulation sanken die Konzentrationen der Non-Suppressoren in der Gruppe ESC/QUE von $1,39 \pm 1,36$ pmol/l in Woche 0 auf $0,48 \pm 0,28$ pmol/l in Woche 1 und blieben mit $0,50 \pm 0,32$ pmol/l in Woche 5 in etwa gleich. Unter den Non-Suppressoren der Gruppe ESC blieben die ACTH-Werte zum Messzeitpunkt 00 Min. nach zwischenzeitlichem Anstieg auf dem Ausgangsniveau (Woche 0: $0,50 \pm 0,41$ pmol/l; Woche 1: $0,57 \pm 0,39$ pmol/l; Woche 5: $0,48 \pm 0,28$ pmol/l).

Der Wochenvergleich der Gesamthormonausschüttung von ACTH nach CRH-Stimulation ließ einen ähnlichen Verlauf erkennen. Non-Suppressoren in der Gruppe ESC/QUE erreichten in Woche 0: $379,95 \pm 321,88$ pmol/l x min; in Woche 1: $156,58 \pm 120,98$ pmol/l x min; und in Woche 5: $134,59 \pm 97,48$ pmol/l x min. Non-Suppressoren in der Gruppe ESC erreichten in Woche 0: $173,51 \pm 127,83$ pmol/l x min; in Woche 1: $178,38 \pm 164,71$ pmol/l x min; und in Woche 5: $145,45 \pm 91,05$ pmol/l x min.

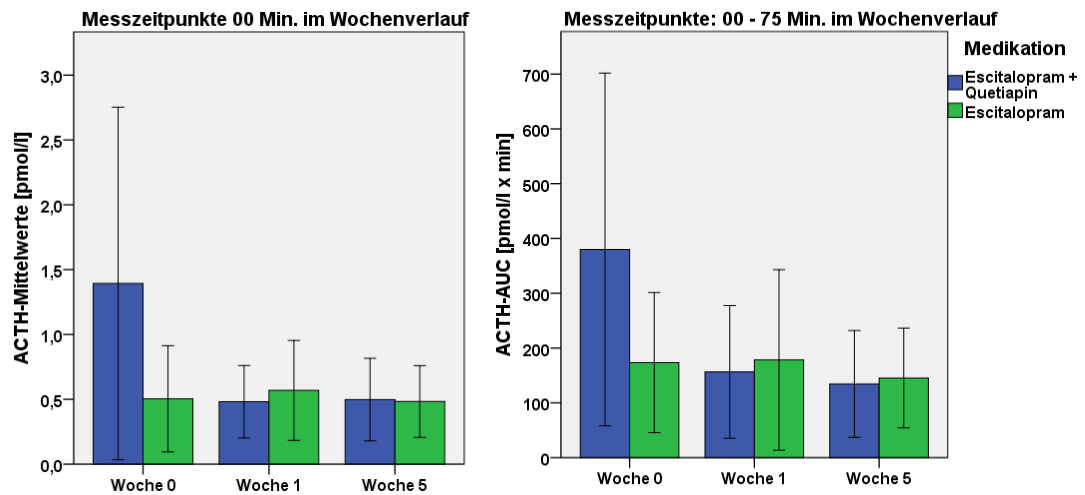


Abbildung 31. ACTH-Mittelwerte vor Stimulation und ACTH-AUC der Non-Suppressoren

Der Wochenverlauf der Mittelwerte vor Stimulation, sowie der AUC-Werte wurde hinsichtlich des Faktors „Zeit“ für die Non-Suppressoren der Gruppen ESC/QUE und ESC mit Hilfe einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung zunächst getrennt statistisch untersucht. Hierbei fanden sich durchweg signifikante „Zeit-Effekte“ innerhalb der Gruppe ESC/QUE (*Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation*: $F = 5,448$, $df = 1,019$, $p = 0,039$; *ACTH-Mittelwerte vor Stimulation*: $F = 5,690$, $df = 1,011$, $p = 0,036$; *Cortisol-AUC*: $F = 4,611$, $df = 1,275$, $p = 0,042$; *ACTH-AUC*: $F = 6,294$, $df = 1,091$, $p = 0,025$) aber keine Signifikanz innerhalb der Gruppe ESC (*Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation*: $F = 2,676$, $df = 2,000$, $p = 0,148$; *ACTH-Mittelwerte vor Stimulation*: $F = 1,155$, $df = 2,000$, $p = 0,376$; *Cortisol-AUC*: $F = 2,092$, $df = 2,000$, $p = 0,205$; *ACTH-AUC*: $F = 0,370$, $df = 2,000$, $p = 0,705$).

Die Prüfung auf statistische Unterschiede zwischen den Non-Suppressoren der beiden Gruppen ESC/QUE und ESC („Gruppen-Effekt“) mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung ergab keinen signifikanten Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf den Faktor Zeit:

Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation	ACTH-Mittelwerte vor Stimulation	Cortisol-AUC	ACTH-AUC
$F = 2,493$ $df = 1,342$ $p = 0,119$	$F = 3,802$ $df = 1,054$ $p = 0,064$	$F = 1,702$ $df = 1,490$ $p = 0,205$	$F = 2,359$ $df = 2,000$ $p = 0,125$

Tabelle 14. Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung für den Gruppenvergleich ESC/QUE vs. ESC bei Non-Suppressoren

Der HAM-D-Gesamtwert sank bei den mit Escitalopram und Quetiapin behandelten Non-Suppressoren innerhalb von 5 Wochen im Durchschnitt um 62,58 % und bei den monotherapierten Patienten um 66,06 %. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Art der Medikation und Therapie-Response festgestellt werden (Exakter Test nach Fisher, $p = 1,000$).

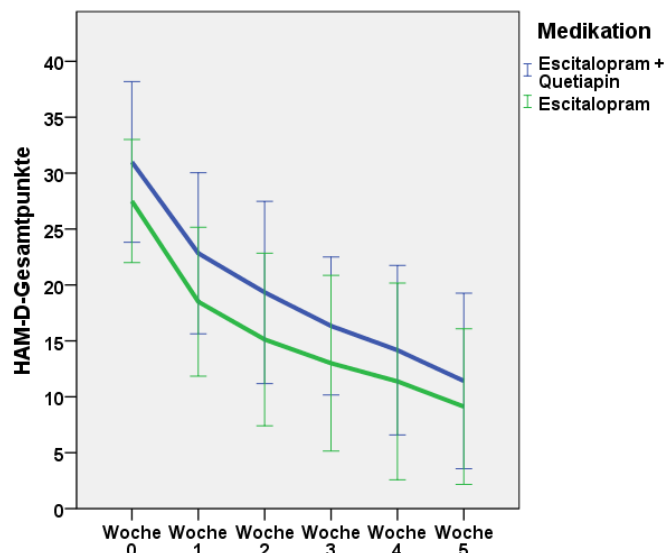


Abbildung 32. HAM-D-Mittelwerte der Non-Suppressoren

3.3. Klinische Daten

3.3.1. Vergleich Non-Responder mit Responder

Als Responder wurden diejenigen Patienten definiert, bei denen es nach fünf Wochen medikamentöser Therapie zu einer Abnahme des HAM-D-Gesamtpunktwertes aus Woche 0 um mindestens 50 % kam. Somit befanden sich 13 Non-Responder und 27 Responder in der Studie.

Im Wochenvergleich zeigte sich, dass die Cortisol- und ACTH-Werte vor und nach CRH-Stimulation in der Gruppe der Non-Responder mit zunehmender Therapiedauer etwas stärker zurückgingen als in der Gruppe der Responder:

	Cortisol vor Stimulation [nmol/l]			ACTH vor Stimulation [pmol/l]		
	Woche 0	Woche 1	Woche 5	Woche 0	Woche 1	Woche 5
Non-Res.	24,39 ± 22,81	30,85 ± 55,20	14,45 ± 6,31	0,68 ± 0,72	0,56 ± 0,35	0,50 ± 0,26
Respon.	31,05 ± 42,49	26,49 ± 49,20	27,69 ± 63,40	0,81 ± 0,94	0,74 ± 1,26	0,80 ± 1,73
	Cortisol-AUC [nmol/l x min]			ACTH-AUC [pmol/l x min]		
	Woche 0	Woche 1	Woche 5	Woche 0	Woche 1	Woche 5
Non-Res.	4357,14 ± 4632,82	4704,78 ± 4272,79	2581,96 ± 1753,80	178,04 ± 181,52	167,95 ± 124,13	136,89 ± 78,46
Respon.	7704,03 ± 9698,81	5312,14 ± 8974,42	5785,28 ± 8411,59	214,93 ± 236,02	155,33 ± 177,12	160,44 ± 210,58

Tabelle 15. Cortisol/ACTH vor Stimulation und Cortisol-/ACTH-AUC bei Non-Respondern und Respondern (Mittelwert ± Standardabweichung)

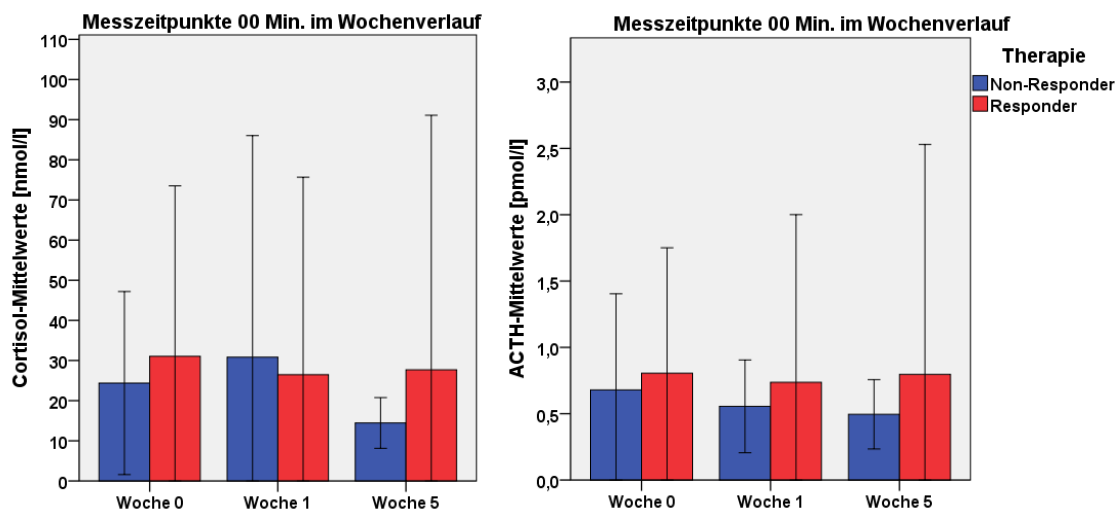


Abbildung 33. Cortisol- und ACTH-Mittelwerte vor Stimulation bei Non-Respondern und Respondern

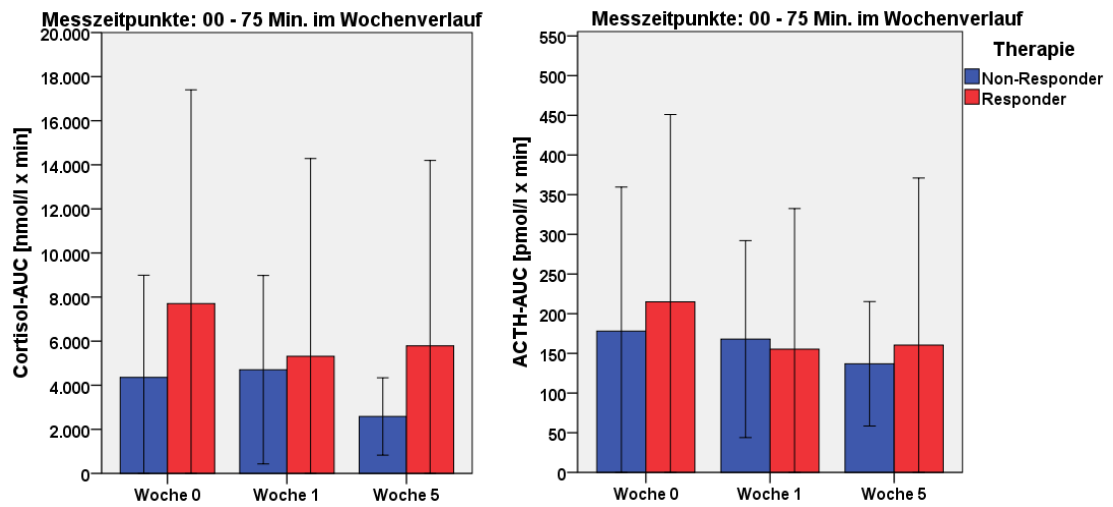


Abbildung 34. Cortisol-AUC und ACTH-AUC bei Non-Respondern und Respondern

Der Wochenverlauf der Mittelwerte vor Stimulation, sowie der AUC-Werte wurde für die Gruppen der Non-Responder und Responder mit Hilfe des Friedman-Tests zunächst getrennt statistisch untersucht. Hierbei fand sich keine Signifikanz innerhalb der Gruppe der Non-Responder (Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,584$; ACTH-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,846$; Cortisol-AUC: $p = 0,500$; ACTH-AUC: $p = 0,500$) und ebenso keine innerhalb der Gruppe der Responder (Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,317$; ACTH-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,504$; Cortisol-AUC: $p = 0,254$). Lediglich der Verlauf der Mittelwerte für ACTH-AUC in der Gruppe der Responder ließ einen statistischen Trend erkennen ($p = 0,062$).

Zum genauen Nachweis der Paardifferenzen zwischen den Wochen wurde im Anschluss für beide Gruppen der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Hierbei zeigte sich nur bei den Respondern für ACTH-AUC (Woche 0 vs. 5) ein signifikantes Ergebnis:

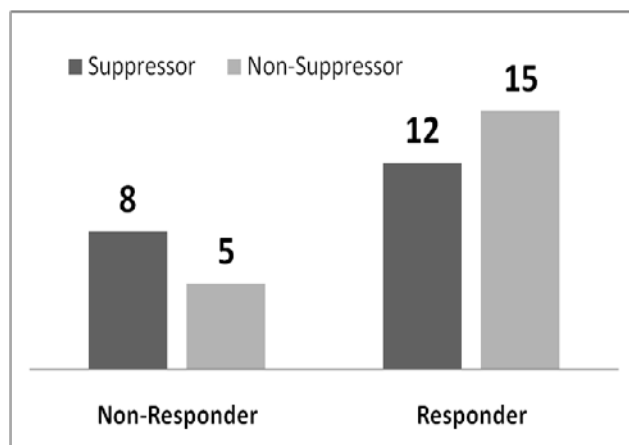
	Non-Responder			Responder		
	Woche 0 vs. Woche 5	Woche 0 vs. Woche 1	Woche 1 vs. Woche 5	Woche 0 vs. Woche 5	Woche 0 vs. Woche 1	Woche 1 vs. Woche 5
Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation	Z = -1,642 p = 0,101	Z = -0,384 p = 0,701	Z = -1,642 p = 0,101	Z = -1,778 p = 0,075	Z = -0,961 p = 0,337	Z = -0,505 p = 0,614
ACTH-Mittelwerte vor Stimulation	Z = -0,561 p = 0,575	Z = -0,089 p = 0,929	Z = -0,000 p = 1,000	Z = -1,586 p = 0,113	Z = -1,293 p = 0,196	Z = -0,087 p = 0,931
Cortisol-AUC	Z = -1,153 p = 0,249	Z = -0,524 p = 0,600	Z = -1,433 p = 0,152	Z = -1,225 p = 0,220	Z = -1,802 p = 0,072	Z = -1,225 p = 0,220
ACTH-AUC	Z = -0,664 p = 0,507	Z = -0,594 p = 0,552	Z = -1,013 p = 0,311	Z = -1,994 p = 0,046	Z = -1,802 p = 0,072	Z = -0,000 p = 1,000

Tabelle 16. Ergebnisse des Wilcoxon-Tests bei Non-Respondern und Respondern

Die Prüfung auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen Non-Responder und Responder zeigte keine statistische Signifikanz. Hierzu wurde die absolute und prozentuale Mittelwertdifferenz der Hormonwerte von Woche 0 zu Woche 1 bzw. Woche 0 zu Woche 5 zwischen den beiden Gruppen Non-Responder und Responder verglichen:

	absolute Differenz		prozentuale Differenz	
	Woche 0 - 1	Woche 0 - 5	Woche 0 - 1	Woche 0 - 5
Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation	Z = -0,332 p = 0,754	Z = -0,101 p = 0,932	Z = -0,505 p = 0,628	Z = -0,014 p = 1,000
ACTH-Mittelwerte vor Stimulation	Z = -0,622 p = 0,549	Z = -0,535 p = 0,608	Z = -0,564 p = 0,588	Z = -0,550 p = 0,588
Cortisol-AUC	Z = -1,805 p = 0,073	Z = -0,043 p = 0,977	Z = -1,660 p = 0,100	Z = -0,245 p = 0,820
ACTH-AUC	Z = -1,603 p = 0,113	Z = -0,967 p = 0,345	Z = -1,660 p = 0,100	Z = -1,025 p = 0,317

Tabelle 17. Ergebnisse des U-Tests nach Mann und Whitney bei Non-Respondern und Respondern



Unter den Respondern befanden sich mehr Non-Suppressoren als Suppressoren im Vergleich zu den Non-Respondern. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieantwort und Suppressionsstatus konnte jedoch nicht festgestellt werden (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Wert = 1,026, df = 1, p = 0,311).

Abbildung 35. Suppressionsstatus bei Non-Respondern und Respondern

3.3.2. Therapieerfolge in Gruppe ESC/QUE und in Gruppe ESC

Insgesamt gesehen sank der HAM-D-Gesamtwert bei den mit Escitalopram und Quetiapin behandelten Patienten innerhalb von 5 Wochen im Durchschnitt um 49,40 % und bei den mit Escitalopram behandelten Patienten um 64,01 %. Auch bei Betrachtung der HAM-Melancholiesubskala ergab sich in der Gruppe ESC eine deutlichere Reduktion der Symptomschwere (62,83 %) als in der Gruppe ESC/QUE (46,94 %). Diesen Unterschied spiegelt auch der Wochenverlauf des CGI-Item 1 wieder:

	HAM-D-Gesamtpunkte					
	Woche 0	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
ESC/QUE	30,45 ± 6,72	24,15 ± 6,98	20,90 ± 7,43	18,35 ± 6,97	17,00 ± 8,28	14,95 ± 9,09
ESC	25,95 ± 4,73	19,05 ± 5,56	15,20 ± 6,00	14,20 ± 6,58	11,15 ± 6,30	9,25 ± 6,45
	HAM-Melancholiesubskala					
	Woche 0	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
ESC/QUE	13,70 ± 2,03	11,70 ± 2,47	10,20 ± 2,93	8,85 ± 2,68	8,45 ± 3,82	7,20 ± 4,49
ESC	11,45 ± 2,35	9,30 ± 2,64	7,35 ± 2,80	7,05 ± 2,72	4,90 ± 3,14	4,20 ± 3,12
	CGI-Item 1					
	Woche 0	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
ESC/QUE	5,70 ± 0,57	5,15 ± 0,75	4,90 ± 0,97	4,55 ± 0,83	4,15 ± 1,14	3,85 ± 1,39
ESC	5,35 ± 0,75	4,70 ± 1,03	4,10 ± 0,97	4,05 ± 1,19	3,40 ± 1,23	3,15 ± 1,25

Tabelle 18. Wochenverlauf der Symptomschwere nach HAM-D, HAM-Melancholiesubskala und CGI-Item 1 (Mittelwert ± Standardabweichung)

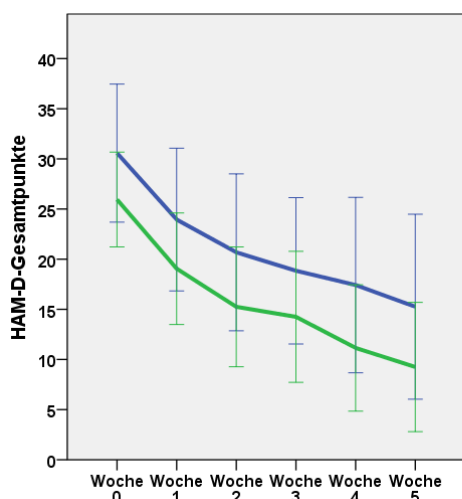


Abbildung 36. Wochenverlauf HAM-D

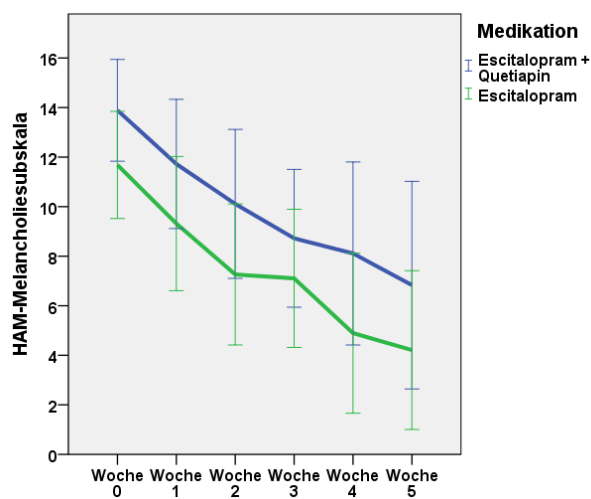


Abbildung 37. Wochenverlauf HAM-Melancholiesubskala

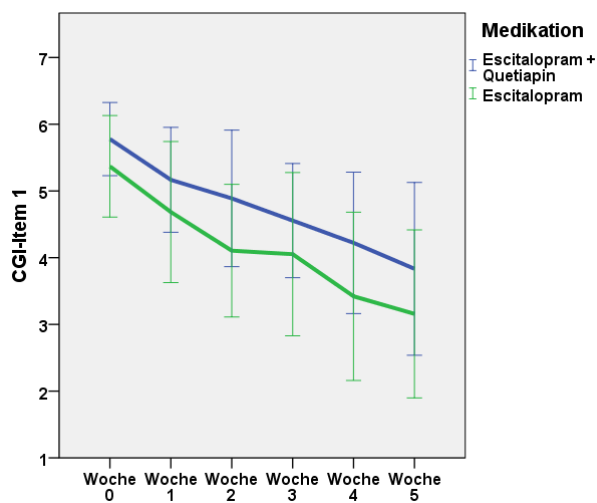


Abbildung 38. Wochenverlauf CGI-Item 1

Die Prüfung auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ESC/QUE und ESC zeigte keine statistische Signifikanz. Hierfür wurden die absoluten und prozentualen Mittelwertdifferenzen der HAM-D-Gesamtwerte, HAM-D-Melancholiesubskalenwerte und CGI-Item1-Werte von Woche 0 zu Woche 1, Woche 0 zu Woche 3 bzw. Woche 0 zu Woche 5 zwischen den beiden Gruppen ESC/QUE und ESC verglichen:

	HAM-D		HAM-D-Melancholiesubskala	
	absolut	prozentual	absolut	prozentual
Woche 0 -1	T = 0,324 df = 38 p = 0,747	T = 0,750 df = 38 p = 0,458	T = 0,213 df = 38 p = 0,833	T = 0,546 df = 38 p = 0,588
Woche 0 -3	T = -0,147 df = 38 p = 0,884	T = 0,815 df = 38 p = 0,420	T = -0,482 df = 38 p = 0,633	T = 0,305 df = 38 p = 0,762
Woche 0 -5	T = 0,418 df = 38 p = 0,678	T = 1,678 df = 38 p = 0,102	T = 0,572 df = 38 p = 0,571	T = 1,709 df = 38 p = 0,096

Tabelle 19. Ergebnisse des T-Tests für ESC/QUE vs. ESC

	CGI-Item 1	
	absolut	prozentual
Woche 0 -1	Z = -0,104 p = 0,925	Z = -0,015 p = 0,989
Woche 0 -3	Z = -0,157 p = 0,883	Z = -0,495 p = 0,640
Woche 0 -5	Z = -0,603 p = 0,565	Z = -1,091 p = 0,289

Tabelle 20. Ergebnisse des U-Tests nach Mann und Whitney für ESC/QUE vs. ESC

3.3.2.1. Gruppe ESC/QUE

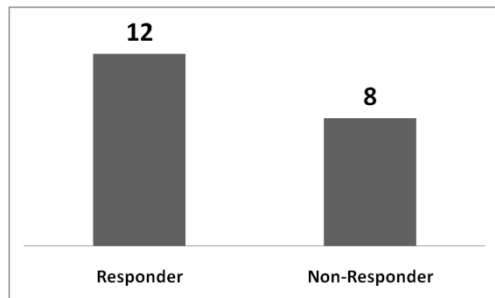


Abbildung 39. Anzahl der Responder und Non-Responder in der Gruppe ESC/QUE

In der Gruppe ESC/QUE konnten 12 Patienten (60 %) als Responder und 8 Patienten (40 %) als Non-Responder bestimmt werden. Dabei gab es zwischen Respondern und Non-Respondern keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Geschlechtszugehörigkeit (Exakter Test nach Fisher, $p = 1,000$), HAM-D-Gesamtwert in Woche 0 (T-Test: $T = 0,358$, $df = 18$, $p = 0,724$), Dauer der aktuellen Krankheitsphase (U-Test nach Mann & Whitney: $Z = -1,904$, $p = 0,057$), Anzahl bisheriger Krankheitsepisoden (U-Test nach Mann & Whitney: $Z = -0,358$, $p = 0,734$), sowie Zeitdauer seit Beginn der Erkrankung (U-Test nach Mann & Whitney: $Z = -1,544$, $p = 0,135$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern hinsichtlich des Alters der Patienten (T-Test: $T = 2,675$, $df = 18$, $p = \mathbf{0,015}$) und der Dauer des aktuellen Krankenhausaufenthaltes (U-Test nach Mann & Whitney: $Z = -3,360$, $p = \mathbf{0,000}$) konnte dagegen gezeigt werden: Non-Responder waren älter und benötigten eine längere stationäre Behandlung als Responder.

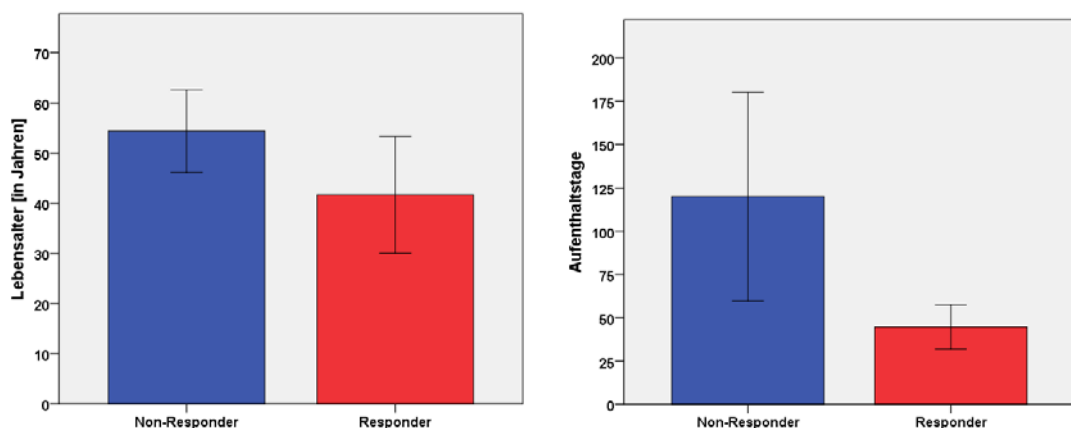


Abbildung 40. Alter der Patienten und stationäre Aufenthaltsdauer bei Non-Respondern und Respondern der Gruppe ESC/QUE

3.3.2.2. Gruppe ESC

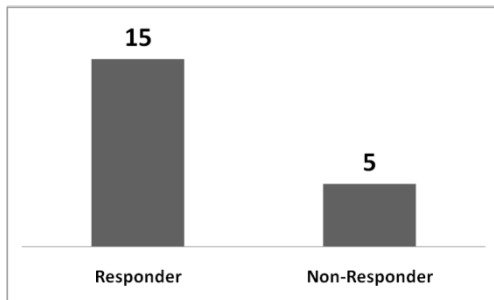


Abbildung 41. Anzahl der Responder und Non-Responder in der Gruppe ESC

In der Gruppe ESC konnten 15 Patienten (75 %) als Responder und 5 Patienten (25 %) als Non-Responder bestimmt werden. Dabei gab es zwischen Respondern und Non-Respondern keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Geschlechtszugehörigkeit (Exakter Test nach Fisher, $p = 0,127$), Alter der Patienten (T-Test: $T = -0,887$, $df = 18$, $p = 0,387$), HAM-D-Gesamtwert in Woche 0 (T-Test: $T = 0,240$, $df = 18$, $p = 0,813$), Dauer der aktuellen Krankheitsphase (U-Test nach Mann & Whitney: $Z = -0,790$, $p = 0,445$), Anzahl bisheriger Krankheitsepisoden (U-Test nach Mann & Whitney: $Z = -0,332$, $p = 0,800$), sowie Zeitdauer seit Beginn der Erkrankung (U-Test nach Mann & Whitney: $Z = -0,481$, $p = 0,672$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern hinsichtlich der Dauer des aktuellen Krankenhausaufenthaltes (U-Test nach Mann & Whitney: $Z = -2,663$, **$p = 0,005$**) konnte dagegen gezeigt werden: Non-Responder benötigten eine längere stationäre Behandlung als Responder.

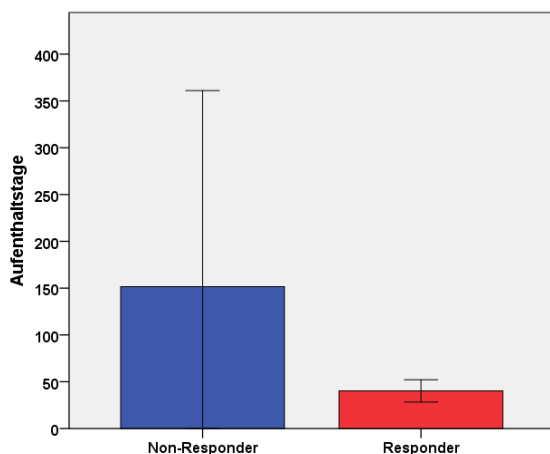


Abbildung 42. Stationäre Aufenthaltsdauer bei Non-Respondern und Respondern der Gruppe ESC

3.3.3. Korrelation zwischen endokrinen und klinischen Parametern

Eine signifikante Korrelation zwischen der absoluten und prozentualen Differenz der Hormonparameter und der jeweiligen Abnahme des HAM-D-Gesamtpunktwertes war über den gesamten Zeitraum (Woche 0-5) nicht nachzuweisen:

	Differenzen	
	absolut	prozentual
Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation X HAM-D- Gesamtwerte	Korr.koeff.= 0,055 p = 0,734	Korr.koeff.= 0,045 p = 0,783
ACTH-Mittelwerte vor Stimulation X HAM-D- Gesamtwerte	Korr.koeff.= 0,160 p = 0,325	Korr.koeff.= 0,172 p = 0,289
Cortisol-AUC X HAM-D- Gesamtwerte	Korr.koeff.= 0,007 p = 0,968	Korr.koeff.= 0,113 p = 0,488
ACTH-AUC X HAM-D- Gesamtwerte	Korr.koeff.= 0,179 p = 0,270	Korr.koeff.= 0,228 p = 0,157

Tabelle 21. Ergebnisse des Rangkorrelationskoeffizienten von Spearman von Woche 0-5

Die entsprechenden Streudiagramme sind in den Abbildungen 43 und 44 zu sehen:

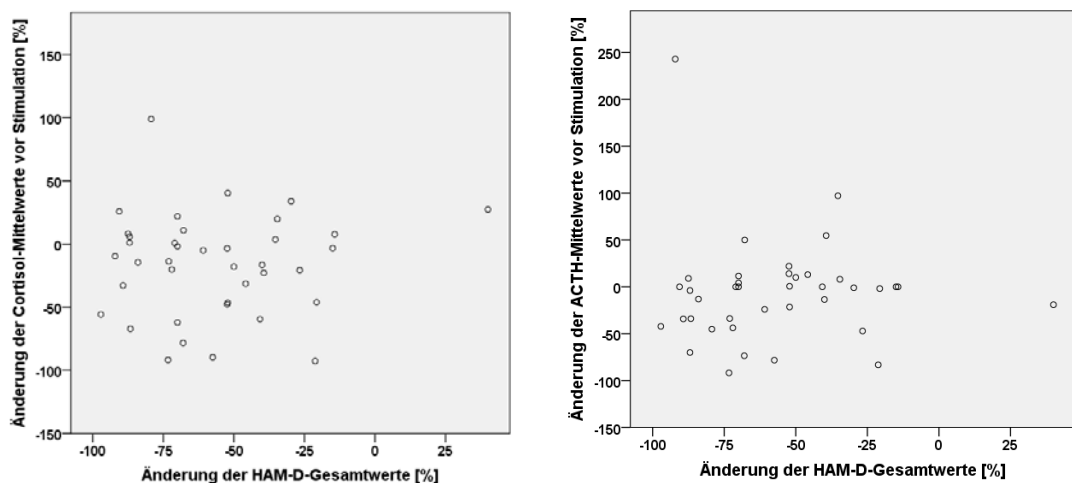


Abbildung 43. Korrelation der Cortisol- und ACTH-Mittelwerte vor Stimulation mit den HAM-D-Gesamtwerten

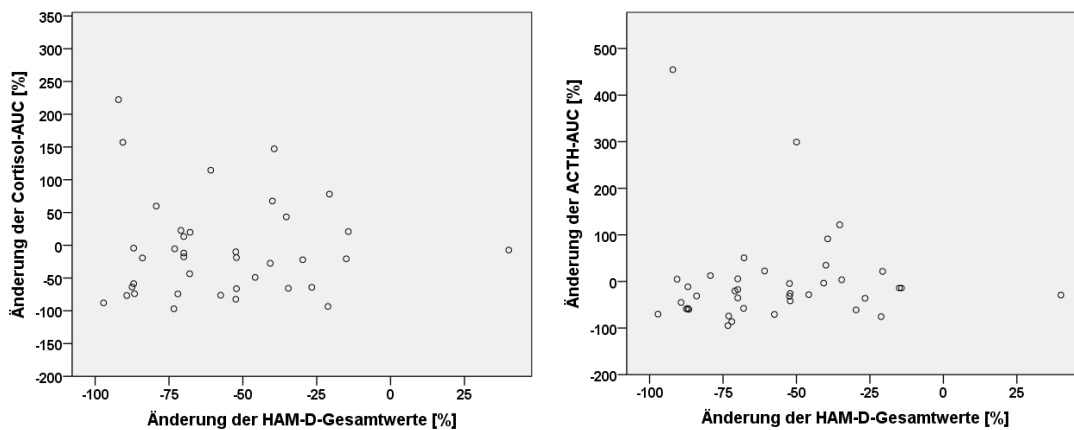


Abbildung 44. Korrelation der Cortisol-AUC und ACTH-AUC mit den HAM-D-Gesamtwerten

Bei der Verlaufsanalyse der HAM-D-Melancholiesubskalenwerte ließ sich ebenfalls keine Korrelation zu den Hormonwerten feststellen (Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,994$; ACTH-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,330$; Cortisol-AUC: $p = 0,683$; ACTH-AUC: $p = 0,215$).

Auch in der Gruppe der Non-Suppressoren konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem prozentualen Rückgang der HAM-D-Gesamtwerte und der prozentualen Änderung der endokrinen Parameter (Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,578$; ACTH-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,680$; Cortisol-AUC: $p = 0,927$; ACTH-AUC: $p = 0,950$) erkannt werden.

Der Vergleich des Verlaufs der HAM-D-Melancholiesubskalenwerte bei Non-Suppressoren mit den jeweiligen Hormonwerten erbrachte ebenso kein signifikantes Ergebnis (Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,546$; ACTH-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,806$; Cortisol-AUC: $p = 0,848$; ACTH-AUC: $p = 0,833$).

Über den Zeitraum Woche 0-1 ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen der absoluten Cortisol-AUC-Differenz und dem entsprechenden Rückgang der HAM-D-Gesamtpunkte nachweisen. Für alle übrigen absoluten und prozentualen Differenzen der Hormonparameter und der jeweiligen Abnahme des HAM-D-Gesamtpunktwertes ergab sich keine Signifikanz:

	Differenzen	
	absolut	prozentual
Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation X HAM-D- Gesamtwerte	Korr.koeff.= 0,220 p = 0,173	Korr.koeff.= 0,192 p = 0,236
ACTH-Mittelwerte vor Stimulation X HAM-D- Gesamtwerte	Korr.koeff.= 0,148 p = 0,363	Korr.koeff.= 0,092 p = 0,573
Cortisol-AUC X HAM-D- Gesamtwerte	Korr.koeff.= 0,335 p = 0,034	Korr.koeff.= 0,280 p = 0,080
ACTH-AUC X HAM-D- Gesamtwerte	Korr.koeff.= 0,275 p = 0,086	Korr.koeff.= 0,250 p = 0,119

Tabelle 22. Ergebnisse des Rangkorrelationskoeffizienten von Spearman von Woche 0-1

Bei der Verlaufsanalyse der HAM-D-Melancholiesubskalenwerte ließ sich keine Korrelation zu den Hormonwerten feststellen (Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation: p = 0,451; ACTH-Mittelwerte vor Stimulation: p = 0,560; Cortisol-AUC: p = 0,411; ACTH-AUC: p = 0,610).

Auch in der Gruppe der Non-Suppressoren konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem prozentualen Rückgang der HAM-D-Gesamtwerte und der prozentualen Änderung der endokrinen Parameter (Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation: p = 0,912; ACTH-Mittelwerte vor Stimulation: p = 0,987; Cortisol-AUC: p = 0,838; ACTH-AUC: p = 0,500) erkannt werden.

Der Vergleich des Verlaufs der HAM-D-Melancholiesubskalenwerte bei Non-Suppressoren mit den jeweiligen Hormonwerten erbrachte ebenso kein signifikantes Ergebnis (Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation: p = 0,872; ACTH-Mittelwerte vor Stimulation: p = 0,264; Cortisol-AUC: p = 0,950; ACTH-AUC: p = 0,892).

Dagegen ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen der absoluten und prozentualen Differenz der Hormonparameter von Woche 0-1 und der jeweiligen Abnahme der HAM-D-Gesamtpunktwerte über den gesamten Therapiezeitraum (Woche 0-5) für Cortisol-AUC sowie ACTH-AUC nachweisen:

	Differenzen	
	absolut	prozentual
Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation X HAM-D- Gesamtwerte	Korr.koeff.= 0,121 p = 0,457	Korr.koeff.= 0,100 p = 0,539
ACTH-Mittelwerte vor Stimulation X HAM-D- Gesamtwerte	Korr.koeff.= 0,111 p = 0,494	Korr.koeff.= 0,091 p = 0,576
Cortisol-AUC X HAM-D- Gesamtwerte	Korr.koeff.= 0,332 p = 0,036	Korr.koeff.= 0,374 p = 0,017
ACTH-AUC X HAM-D- Gesamtwerte	Korr.koeff.= 0,312 p = 0,050	Korr.koeff.= 0,361 p = 0,022

Tabelle 23. Ergebnisse des Rangkorrelationskoeffizienten von Spearman

Die entsprechenden Streudiagramme sind in der folgenden Abbildung zu sehen:

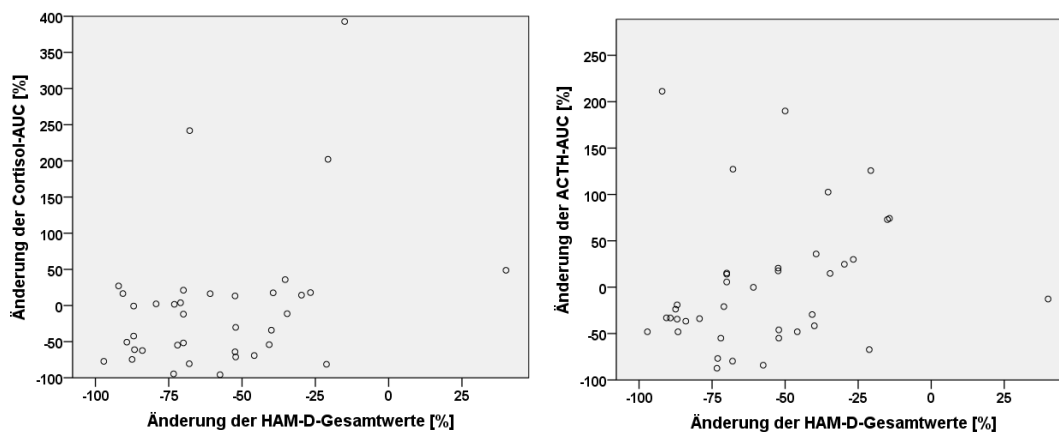


Abbildung 45. Korrelation der Cortisol-AUC und ACTH-AUC Woche 0-1 mit HAM-D-Gesamtwerten Woche 0-5

Die Verlaufsanalyse der HAM-D-Melancholiesubskalenwerte bestätigte selbige Korrelation zu den Hormonwerten (Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,477$; ACTH-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,314$; Cortisol-AUC: **$p = 0,023$** ; ACTH-AUC: **$p = 0,015$**).

In der Gruppe der Suppressoren konnte dieser signifikante Zusammenhang zwischen dem prozentualen Rückgang der HAM-D-Gesamtwerte und der prozentualen Änderung der endokrinen Parameter wiedererkannt werden (Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,940$; ACTH-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,383$; Cortisol-AUC: **$p = 0,009$** ; ACTH-AUC: **$p = 0,008$**).

Der Vergleich des Verlaufs der HAM-D-Melancholiesubskalenwerte bei Suppressoren mit den jeweiligen Hormonwerten erbrachte ebenso ein signifikantes Ergebnis (Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,750$; ACTH-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,201$; Cortisol-AUC: **$p = 0,005$** ; ACTH-AUC: **$p = 0,008$**).

In der Gruppe der Non-Suppressoren konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem prozentualen Rückgang der HAM-D-Gesamtwerte und der prozentualen Änderung der endokrinen Parameter (Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,675$; ACTH-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,463$; Cortisol-AUC: $p = 0,930$; ACTH-AUC: $p = 0,922$) erkannt werden. Der Vergleich des Verlaufs der HAM-D-Melancholiesubskalenwerte bei Non-Suppressoren mit den jeweiligen Hormonwerten erbrachte ebenso kein signifikantes Ergebnis (Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,870$; ACTH-Mittelwerte vor Stimulation: $p = 0,613$; Cortisol-AUC: $p = 0,647$; ACTH-AUC: $p = 0,643$).

Die ergänzend durchgeführte Prüfung auf statistische Unterschiede zwischen der kategorialen Änderung der Cortisol-AUC-Werte von Woche 0 bis Woche 1 (Cortisol-Improvement: ja oder nein) und dem Verlauf der HAM-D-Gesamtpunktwerte mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab keinen signifikanten Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf den klinischen Verlauf ($F = 0,925$, $df = 2,320$, $p = 0,412$), ließ aber eine signifikante Auswirkung auf die Symptomschwere an sich erkennen ($F = 4,622$, $df = 1,000$, **$p = 0,038$**).

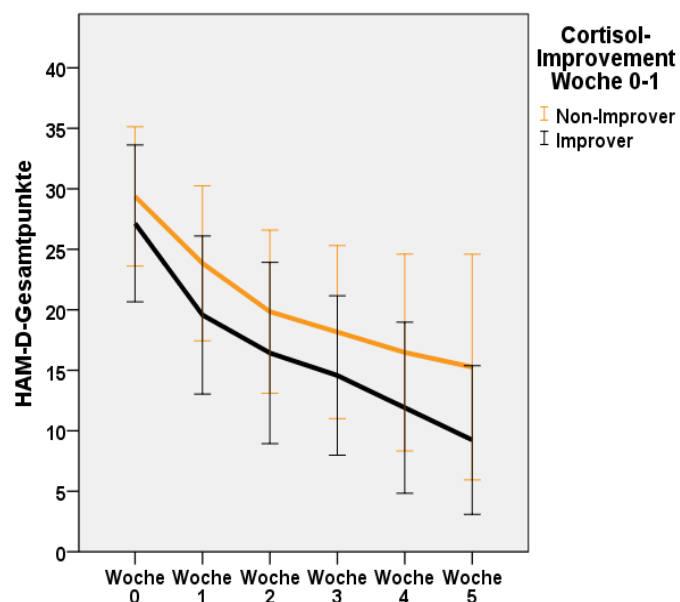


Abbildung 46. HAM-D-Mittelwerte der Improver und Non-Improver

Cortisol-Improver zeigten mit 65,95 % eine deutlichere Abnahme der HAM-D-Gesamtpunkte im Wochenverlauf als Non-Improver mit 48,04 %.

	HAM-D-Gesamtpunkte					
	Woche 0	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
Non-Improver	29,37 ± 5,76	23,84 ± 6,41	19,84 ± 6,74	18,16 ± 7,15	16,47 ± 8,14	15,26 ± 9,33
Improver	27,14 ± 6,48	19,57 ± 6,53	16,43 ± 7,49	14,57 ± 6,59	11,90 ± 7,07	9,24 ± 6,15

Tabelle 24. Wochenverlauf der HAM-D-Gesamtpunkte nach Improvementstatus
(Mittelwert ± Standardabweichung)

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die endokrinologischen und klinischen Effekte einer Kombinationstherapie mit Escitalopram und Quetiapin mit denen einer Monotherapie mit Escitalopram zu vergleichen.

Auch ohne Randomisierung lag in beiden Therapiegruppen eine weitgehend ideale Gleichverteilung der Merkmale der Patienten (Alter, Größe, Gewicht, Anzahl bisheriger Krankheitsepisoden) vor, die außerdem als typisch für die Erkrankung angesehen werden kann (Möller, Laux et al. 2009). Lediglich die Schwere der Erkrankung unterschied sich, was sich in den Parametern „Beginn der Erkrankung“, „Dauer der aktuellen Krankheitsphase“ und „HAM-D-Ausgangswerte“ widerspiegelte. Patienten, welche die Kombinationstherapie erhielten, waren bereits längere Zeit erkrankt und litten bei Studieneinschluss unter stärkeren Symptomen. Dieser Umstand lässt sich leicht auf die fehlende Verblindung der behandelnden Ärzte hinsichtlich der Medikation zurückführen. Da in der Literatur bereits einige erfolgreiche Berichte über die Wirkungsverstärkung von SSRIs mit Quetiapin zu finden sind, wurden wahrscheinlich eher die schwerer erkrankten Patienten der Gruppe ESC/QUE zugeteilt und mit der Kombinationstherapie behandelt (El-Khalili, Joyce et al. 2010; Connolly and Thase 2011). Somit wies die Gruppe ESC/QUE zu Beginn der Studie höhere HAM-D-Werte und zugleich auch höhere Stresshormonspiegel (Cortisol und ACTH) auf, was ganz im Einklang mit der Glucocorticoid-Hypothese der Depression steht (Holsboer 2000; Schüle, Baghai et al. 2009). Ob und in wie weit diese ungleichen Ausgangswerte Auswirkungen auf die endokrinologischen und klinischen Effekte der beiden Therapien hatten, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Es wäre denkbar, dass es einer längeren Therapiedauer bedarf, um eine besonders hochregulierte HHN-Achse in ihrer Aktivität zu hemmen und sich somit auch eine Symptombesserung erst später einstellt. Umgekehrt könnte man auch argumentieren, dass gerade bei einer ausgeprägten Hyperaktivität der HHN-Achse der inhibitorische Wirkmechanismus eines Medikamentes besonders gute Effekte erzielen müsste. Dasselbe gilt für den Zusammenhang zwischen der Schwere der Depression und der antidepressiven Therapiewirkung. Für die endokrinologischen und klinischen Wirksamkeitsvergleiche wurden in dieser Studie stets die relativen Unterschiede ausgewertet, so dass unterschiedliche Absolutwerte nicht ins Gewicht fielen.

In Bezug auf die basalen Cortisolwerte vor CRH-Stimulation und nach Dexamethasongabe am Vortag fiel bei unseren Testpersonen zunächst auf, dass vor Therapiebeginn weniger als 5 von 40 depressiven Patienten die klassischen und sehr eng gefassten Kriterien für eine Non-Suppression nach Heuser (1994) bzw. Kunugi (2006) erfüllten. Laut Heuser et al. liegt der Cut-Off-Wert für einen Non-Suppressorstatus bei mindestens 75,3 nmol/l und laut Kunugi et al. bei 137,95 nmol/l. Somit erschien eine eindeutig belegbare Hyperaktivität der HHN-Achse zumindest bei einem Großteil unserer Patienten als fraglich. Immer wieder

finden sich in der Literatur Hinweise, wonach der in der Einleitung dieser Arbeit ausführlich beschriebene Hypercortisolismus nur bei der melancholischen Form der Depression zu finden ist, während sich bei der atypischen oder chronischen Form sogar eher ein Hypocortisolismus nachweisen lässt (Gold, Licinio et al. 1995; Kasckow, Baker et al. 2001; Gold and Chrousos 2002; Watson, Gallagher et al. 2002). Dies könnte darauf hindeuten, dass sich hinter den verschiedenen Subtypen der Depression unterschiedliche Pathomechanismen verbergen und würde erklären, warum die Diagnose einer depressiven Episode als Einschlusskriterium nicht ausreichte, um zu einem homogenen Patientenkollektiv mit durchweg messbarer Hyperaktivität der HHN-Achse zu gelangen. Darüber hinaus gilt es zu bedenken, dass die Diagnose einer unipolar depressiven Episode nach Beendigung der Studie bei einzelnen Testpersonen durch das Auftreten einer manischen Phase eventuell revidiert werden muss. Dies könnte deshalb von Bedeutung sein, weil auch die unipolare und die bipolare Form der Depression Unterschiede in ihrer Pathophysiologie aufweisen und daher möglicherweise Patienten, die sich später als bipolar depressiv herausstellen, anders auf die angewendeten Therapien ansprechen (Vacheron-Trystram, Braitman et al. 2004; Cousins, Butts et al. 2009; Salvatore, Quiroz et al. 2010; Beaulieu and Gainetdinov 2011). Insgesamt ist festzuhalten, dass die endokrinen Parameter Cortisol und ACTH in dieser Studie eine sehr hohe Variabilität zwischen den Patienten aufwiesen, was einerseits an den eben aufgeführten Gründen als auch an der natürlichen Schwankungsbreite liegen kann und somit die Prüfung von Hypothesen anhand dieser Marker erschwert.

Für die Gruppe der 20 mit Escitalopram und Quetiapin behandelten Patienten zeigte sich, dass unter Kombinationstherapie im Mittel ein Rückgang der Aktivität der HHN-Achse im Wochenverlauf zu erkennen war. Dies wurde anhand der Cortisol- und ACTH-Werte vor und nach CRH-Stimulation in Woche 0, 1 und 5 gemessen. Da sich Cortisol- und ACTH-Spiegel gleichartig verändern, kann geschlussfolgert werden, dass dem inhibitorischen Effekt ein zentralnervöser und kein peripherer Mechanismus zugrunde liegt. Verantwortlich für diesen Effekt könnten somit die bereits in dieser Arbeit erwähnten besonderen biochemischen Eigenschaften von Quetiapin sein. Es antagonisiert – neben seiner antidopaminergen Wirkung – die Adrenorezeptoren α_1 , die Histamin-Rezeptoren H_1 und 5-HT₂-Rezeptoren im ZNS mit hoher Affinität (Richelson and Souder 2000). Diese Mechanismen werden als ursächlich für eine Inhibition der hypothalamischen CRH-Freisetzung betrachtet. Die stimulierende Wirkung von Serotonin auf die CRH-Freisetzung wurde bereits durch mehrere Arbeiten belegt (Jones, Hillhouse et al. 1976; Lewis and Sherman 1984; Feldman, Newman et al. 1998). Deshalb kann die antiserotonerge Wirkung des Quetiapins analog zu den atypischen Neuroleptika Olanzapin und Clozapin für eine Inhibition der HHN-Achse als kausal angenommen werden (Meltzer 1989; Kahn, Siever et al. 1993; Hatzimanolis, Lykouras et al. 1998; Markianos, Hatzimanolis et al. 1999; Scheepers, Gespen de Wied et al. 2001). Ebenso ist die Beeinflussung der hypothalamischen CRH-

Sekretion durch Histamin seit längerer Zeit bekannt (Kjaer, Knigge et al. 1992). H_1 -Rezeptorantagonisten sind indirekt in der Lage, die Aktivität der HHN-Achse zu hemmen (Allolio, Deuss et al. 1983). Dies gilt auch für Antidepressiva mit antihistaminerger Teilwirkung (Reilly and Sigg 1982) und trägt wohl auch bei Quetiapin zur Inhibition der HHN-Achse bei. Auch die antagonistische Wirkung am α_1 -Rezeptor ist laut Studien für eine Reduktion der Cortisolspiegel verantwortlich (Laakmann, Wittmann et al. 1986; al-Damluji 1993). Hierin unterscheidet sich Quetiapin beispielsweise von Mirtazapin, das bei sonst gleicher Rezeptorenwirkung stattdessen als Antagonist am α_2 -Rezeptor fungiert und einen ähnlich inhibitorischen Effekt auf die HHN-Achse zeigt (de Boer 1995; Schüle, Baghai et al. 2009). Allerdings war es in unserem Patientenkollektiv lediglich möglich, eine Gültigkeit dieses Effektes für ACTH (ACTH-AUC) eindeutig zu beweisen, was einerseits auf die initial nicht deutlich genug ausgeprägte Hyperaktivität der HHN-Achse unserer Patienten und andererseits auf die großen individuellen Unterschiede der ermittelten Hormonwerte im Verlauf der Therapie zurückzuführen sein kann. Bei einzelnen Patienten ergaben sich hierbei trotz Kombinationstherapie überraschenderweise ansteigende Kurvenverläufe, was, wie bereits erwähnt, bedeuten könnte, dass es sich hierbei um andere Subtypen der Depression mit einer entsprechend abweichenden Pathophysiologie handelt. Die anfangs beschriebene Variationsbreite (Standardabweichung) der gemessenen Werte zwischen den Patienten nahm während der Dex/CRH-Tests nach Therapiebeginn (Woche 1 und 5) in der Gruppe ESC/QUE deutlich ab, was den regulierenden Effekt der Kombinationstherapie auf die HHN-Achse unterstreicht. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Cohrs et al. (2006), die in einer randomisierten Doppelblindstudie an 11 gesunden Testpersonen belegen konnten, dass 50 mg Quetiapin die Plasmaspiegel von ACTH und Cortisol innerhalb von 8 Stunden im Vergleich zu Placebo signifikant absenken kann. Eine weitere randomisierte Doppelblindstudie zeigte bereits eine signifikante Inhibition der Cortisolsekretion durch 150 mg Quetiapin innerhalb von 4 Stunden im Vergleich zu Placebo an 15 gesunden Testpersonen (de Borja Goncalves Guerra, Castel et al. 2005).

In der ebenfalls 20 Patienten umfassenden Escitalopram Monotherapiegruppe zeigte sich dagegen im Mittel erwartungsgemäß kein Rückgang der Aktivität der HHN-Achse im Wochenverlauf, sondern eine geringfügige Zunahme der Aktivität. Der akut stimulierende Effekt des selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmers Escitalopram auf die Freisetzung von ACTH und Cortisol ist analog zu vielen anderen SSRIs und den trizyklischen Antidepressiva bereits bekannt und wurde daher als Vergleichsmedikation gewählt (Kuepper, Bausch et al. 2006; Hawken, Owen et al. 2009). Da Escitalopram nahezu keinen Effekt auf die Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme hat, sondern hochselektiv den Serotonin-Membrantransporter hemmt und so indirekt zu einer vermehrten Stimulation von $5-HT_{1A}$ -Rezeptoren, $5-HT_2$ -Rezeptoren und $5-HT_3$ -Rezeptoren führt, ist anzunehmen, dass dies mittels einer gesteigerten hypothalamischen CRH-Sekretion zu einer erhöhten HHN-Achsen-Aktivität führt (Owens, Knight et al. 2001). Anzumerken ist, dass die

Variationsbreite (Standardabweichung) der gemessenen endokrinen Parameter unter Therapie mit Escitalopram eher noch zunahm. Bei einigen Patienten schien es einen stark stimulierenden Einfluss auf die HHN-Achse zu haben, bei anderen nahezu gar keinen. Die Erforschung der genauen pathophysiologischen Hintergründe dieser Beobachtung könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Insgesamt unterschied sich der inhibierende Effekt der Kombinationstherapie auf die HHN-Achsenaktivität allerdings weder nach einer Woche noch nach 5 Wochen Therapiedauer deutlich genug von der Monotherapiegruppe, um mit Sicherheit von einer allgemein anzunehmenden inhibitorischen Wirkung der Quetiapinaugmentation hinsichtlich Cortisol- und ACTH-Sekretion auszugehen, wie sie sich tendenziell in der Studie durchaus erkennen ließ. Um dies zweifelsfrei nachzuweisen, wäre zukünftig ein noch größeres Patientenkollektiv notwendig, damit einzelne – dem Trend entgegenlaufende – Veränderungen der HHN-Achsenaktivität bei der Gesamtbetrachtung weniger ins Gewicht fallen würden. Alternativ wäre auch eine relative Erhöhung des Quetiapinanteils in der Kombinationstherapie zu erwägen, um eventuell einen deutlicheren inhibitorischen Effekt zu erzielen.

Interessanterweise kam es in der Gruppe der Suppressoren häufig auch unter Kombinationstherapie zunächst zu einem Ansteigen der Cortisol- und ACTH-Werte im Wochenverlauf. Erst nach fünf Wochen zeigte sich dann bei einigen dieser Patienten ein inhibitorischer Effekt in Form einer verminderten Cortisolsekretion auf CRH-Stimulation.

Ein sehr deutlicher inhibitorischer Effekt in der Gruppe der Kombinationstherapie ließ sich dagegen bei den Non-Suppressoren hinsichtlich Cortisol und ACTH belegen. Dieser war bereits nach einer Woche Therapie zu beobachten und setzte sich über 5 Wochen weiter fort. Allerdings zeigte in der vorliegenden Studie auch die Monotherapie bei Non-Suppressoren einen geringfügig inhibitorischen Effekt.

Zusammenfassend lässt sich somit unter Berücksichtigung der Merkmalsgleichheit beider Therapiegruppen annehmen, dass die Kombinationstherapie mit Escitalopram und Quetiapin eine bereits nach einer Woche messbare Inhibition der HHN-Achse zur Folge hat, die umso deutlicher zu Tage tritt, je ausgeprägter eine Hyperaktivität der Achse initial vorliegt. Zu untersuchen wäre zukünftig, in wie weit sich Escitalopram und Quetiapin hierbei in ihrer Wirkung ergänzen oder ob diese inhibitorische Wirkung alleine dem Quetiapin zuzuordnen ist. Darüber hinaus wäre zu klären, ob der Effekt einer Kombinationstherapie langfristig anhält und sich dann noch von der bekannten langfristigen Inhibition der HHN-Achse, die auch durch eine SSRI-Monotherapie erzielt werden kann, unterscheiden lässt (Nikisch, Mathe et al. 2005). Die inhibierenden Effekte einer (zusätzlichen) Quetiapintherapie auf die ACTH- und Cortisolsekretion wären insbesondere im Hinblick auf eine individuell auf den Patienten angepasste Depressionstherapie von Interesse, sofern bei diesem eine deutliche Überaktivität des

Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems als eine der pathophysiologischen Grundlagen der Erkrankung angenommen werden kann.

Hinsichtlich des klinischen Effektes zeigten sowohl Mono- als auch Kombinationstherapie eine kontinuierliche Abnahme der HAM-D- und HAM-Melancholiesubskalen-Mittelwerte, sowie der CGI-Item 1-Werte während des 5-wöchigen Beobachtungszeitraums als klinische Indikatoren für einen Rückgang der Symptomschwere. Dabei war in unserem Patientenkollektiv kein deutlicher Unterschied hinsichtlich der symptommildernden Wirkung zwischen den beiden Gruppen zu erkennen. Dies wurde nach einer, drei und fünf Wochen Therapie verglichen. Bei Non-Suppressoren waren Kombinations- und Monotherapie von gleicher Effektivität, während Escitalopram bei Suppressoren wirksamer war als die Kombinationstherapie. Insgesamt erzielte die Escitalopram Monotherapie damit sogar ein geringfügig besseres Behandlungsergebnis und bekräftigte damit die in Metaanalysen ermittelte Bedeutung als derzeit effektivste antidepressive Pharmakotherapie (Cipriani, Santilli et al. 2009; Kennedy, Andersen et al. 2009; Garnock-Jones and McCormack 2010; Lam, Lonn et al. 2010). Da auch die HAM-Melancholiesubskalen-Mittelwerte unter Therapie mit Escitalopram rückläufig waren, scheint dessen Wirksamkeit auch beim melancholischen Typ der Depression gegeben zu sein. Außerdem bestätigen die Ergebnisse der Studie eine antidepressive Wirksamkeit der Quetiapin-Augmentation einer Therapie mit Escitalopram, wie sie so, bzw. für seinen Vorläufer Citalopram, bereits in anderen Studien ermittelt wurde (Baune, Caliskan et al. 2007; Konstantinidis, Hrubos et al. 2007). Eine der Escitalopram-Monotherapie überlegene Wirksamkeit konnte jedoch im Zeitraum der Studie nicht beobachtet werden. Die Kombinationstherapie ist daher aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nur mit Vorsicht zu empfehlen (Wade, Michael Lemming et al. 2002; Baune 2008; Zhornitsky, Potvin et al. 2011). Darüber hinaus wirkte die Kombinationstherapie bei Patienten höheren Lebensalters signifikant schlechter als bei Jüngeren. Es sei allerdings nochmals erwähnt, dass in der vorliegenden Studie eher kränkere Patienten die Kombinationstherapie erhielten und ein Einfluss dessen auf die Ergebnisse nicht ganz ausgeschlossen werden kann, obgleich nur die relativen Effekte verglichen wurden. Als möglicher Mechanismus hinter einer Wirkungsverstärkung wird in der Literatur angenommen, dass der von Quetiapin verursachte 5-HT₂-Rezeptorantagonismus zusammen mit der durch SSRIs hervorgerufenen erhöhten Serotoninverfügbarkeit im synaptischen Spalt zu einer vermehrten Stimulation und damit auch Adaption von 5-HT_{1A}- sowie 5-HT_{2C}-Rezeptoren führt (Marek, Carpenter et al. 2003). Diese soll auch für eine stärkere Aktivierung des Monoaminstoffwechsels im präfrontalen Cortex verantwortlich sein, wie sie im Tierversuch für die Kombination Olanzapin und Fluoxetin bereits beobachtet wurde (Zhang, Perry et al. 2000). Außerdem scheinen 5-HT₂-Rezeptorantagonisten die Schlafarchitektur und damit die Schlafqualität bei depressiven

Patienten zu verbessern und könnten so möglicherweise zu einer Besserung des allgemeinen Wohlbefindens beitragen (Sharpley, Attenburrow et al. 2005).

In der Zusammenschau des einerseits gleichen Behandlungsergebnisses der beiden Therapien und der andererseits deutlicher auf Seiten der Kombinationstherapie festgestellten Inhibition der HHN-Achse wird bereits ersichtlich, dass letztere nicht unbedingt den primären Ansatzpunkt einer erfolgreichen Pharmatherapie darstellen muss. Die durchgeführte Korrelationsanalyse ließ keinen direkten Zusammenhang zwischen der Beeinflussung der HHN-Achse und einer erzielten klinischen Besserung durch die Pharmakotherapie über den gesamten Behandlungszeitraum von 5 Wochen erkennen. Die Reduktion der HHN-Achsen-Hyperaktivität schien keine Voraussetzung für die simultane Senkung der HAM-D-Gesamtwerte, HAM-Melancholiesubskalenwerte oder CGI-Item1-Werte durch die Therapie zu sein. Dies galt auch für die Gruppe der Non-Suppressoren, für die ein solcher Zusammenhang am ehesten zu erwarten gewesen wäre. Insgesamt zeigten sowohl Therapie-Responder als auch Non-Responder über 5 Wochen betrachtet eine gleichermaßen rückläufige Aktivität der HHN-Achse, die für Therapie-Responder hinsichtlich ACTH-AUC am deutlichsten nachweisbar war. Dabei erreichten die Non-Responder nach Studienende sogar niedrigere endokrine Mittelwerte als die Responder. Es fiel auf, dass unter den Patienten eine hohe Aktivität der HHN-Achse vor Therapiebeginn (Non-Suppressorstatus) unabhängig von der dann folgenden Medikation einen späteren Therapieerfolg zu begünstigen schien. Allerdings persistierte diese Hyperaktivität bei einigen depressiven Patienten trotz deutlicher klinischer Besserung während des gesamten Behandlungszeitraumes.

Als eindeutiger Indikator für den Therapieerfolg nach 5 Wochen – nicht jedoch nach einer Woche – erwies sich dagegen die Entwicklung der Cortisol- und ACTH-AUC-Werte in der ersten Therapiewoche unabhängig von der verabreichten Medikation. Hier waren frühzeitige Dämpfung der HHN-Achse und langfristige klinische Besserung der HAM-D-Gesamtwerte und HAM-D-Melancholiesubskalenwerte quantitativ hochsignifikant korreliert. Bei genauerer Analyse betraf dieses Phänomen vor allem die Gruppe der Suppressoren. Betrachtet man den Wochenverlauf der Hormonparameter bei Therapie-Respondern so zeigte sich das entsprechende Bild einer raschen Absenkung der durchschnittlichen Cortisol- und ACTH-AUC-Werte innerhalb einer Woche. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass – unabhängig von der quantitativen Veränderung der HHN-Achse – bereits das Auftreten einer verminderten Aktivität (Cortisol-Improvement) – egal welchen Ausmaßes – in der ersten Behandlungswoche den Behandlungserfolg nach 5 Wochen zu begünstigen scheint.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass die frühzeitige inhibitorische Beeinflussung der HHN-Achsenaktivität einen bedeutenden zusätzlichen prognostischen Faktor in einer erfolgreichen antidepressiven Pharmatherapie darstellen kann. Dabei bleibt offen, in wie weit die HHN-Achse über die Schnittstelle Hypothalamus eine

pharmakologisch positive Veränderung des Neurotransmittergleichgewichtes auf endokriner Ebene indirekt anzeigt oder selbst kausal in die Pathogenese der Depression involviert ist. Allerdings konnte in der vorliegenden Studie keine Bestätigung für die Hypothese gefunden werden, dass eine langfristige Normalisierung der HHN-Achsen-Hyperaktivität eine unbedingt notwendige, bzw. allein ausreichende Voraussetzung für eine klinische Besserung der depressiven Symptomatik darstellt. Neben der pathologischen Veränderung des HHN-Systems scheinen noch andere, bisher unbekannte, neurobiologische Faktoren die Ansatzpunkte einer erfolgreichen Pharmakotherapie der Depression zu sein. Da eine frühzeitige Inhibition der HHN-Achse aber ein noch besseres Therapieergebnis erwarten lässt, stellen Substanzen mit einer neuroendokrin inhibitorischen Potenz wie die Kombinationstherapie mit Escitalopram und Quetiapin weiterhin eine erfolgversprechende Behandlungsoption dar.

Die genauere Erforschung ihrer Wirkungsweise unter Berücksichtigung der neuroendokrinen Wechselwirkungen muss das Ziel zukünftiger Studien sein.

5. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon = Adiuretin = Vasopressin
ANOVA	Varianzanalyse
AUC	Area under the curve
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CGI	Clinical Global Impression Scale
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
DALYs	disability adjusted life years
Dex/CRH-Test	kombinierter Dexamethason-Suppressions- und CRH-Stimulations-Test
DSA	dual-serotonerge Antidepressiva
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DST	Dexamethason-Suppressions-Test
ESC	Escitalopram
GR	Glucocorticoid-Rezeptoren
HAM-D	Hamilton-Depressions-Rating-Skala
HHN	Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde
HVL	Hypophysenvorderlappen
ICD	International Statistical Classification of Diseases
MAO-I	Monoaminoxidase-Inhibitor
MR	Mineralocorticoid-Rezeptor
MRT	Magnetresonanztomographie

NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Cortex
QUE	Quetiapin
RR	arterieller Blutdruck nach Riva-Rocci
SD	Standardabweichung
SNRI	selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SSNRI	Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor
TCA	trizyklische Antidepressiva

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	DALYs verschiedener Krankheiten in Europa im Jahr 2000.....	2
Tabelle 2:	Diagnostische Kriterien der depressiven Episode nach ICD-10.....	4
Tabelle 3:	Psychopharmakaeinnahme bei Studieneinschluss.....	32
Tabelle 4:	Klinische und demographische Daten des Patientenkollektivs.....	40
Tabelle 5:	Im Serum gemessene Cortisol-Werte der Gruppe ESC/QUE.....	42
Tabelle 6:	Im Serum gemessene ACTH-Werte der Gruppe ESC/QUE.....	44
Tabelle 7:	Im Serum gemessene Cortisol-Werte der Gruppe ESC.....	47
Tabelle 8:	Im Serum gemessene ACTH-Werte der Gruppe ESC.....	49
Tabelle 9:	Cortisol-AUC und ACTH-AUC.....	54
Tabelle 10:	Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung für die Gruppen ESC/QUE und ESC.....	55
Tabelle 11:	Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung für den Gruppenvergleich ESC/QUE vs. ESC.....	55
Tabelle 12:	Klinische und demographische Daten von Suppressoren und Non-Suppressoren.....	56
Tabelle 13:	Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung für den Gruppenvergleich ESC/QUE vs. ESC bei Suppressoren.....	59
Tabelle 14:	Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung für den Gruppenvergleich ESC/QUE vs. ESC bei Non-Suppressoren.....	62
Tabelle 15:	Cortisol/ACTH vor Stimulation und Cortisol-/ACTH-AUC bei Non-Respondern und Respondern.....	64
Tabelle 16:	Ergebnisse des Wilcoxon-Tests bei Non-Respondern und Respondern.....	65
Tabelle 17:	Ergebnisse des U-Tests nach Mann und Whitney bei Non-Respondern und Respondern.....	66
Tabelle 18:	Wochenverlauf der Symptomschwere nach HAM-D, HAM-Melancholiesubskala und CGI-Item 1.....	67
Tabelle 19:	Ergebnisse des T-Tests für ESC/QUE vs. ESC.....	68
Tabelle 20:	Ergebnisse des U-Tests nach Mann und Whitney für ESC/QUE vs. ESC.....	68
Tabelle 21:	Ergebnisse des Rangkorrelationskoeffizienten von Spearman von Woche 0-5.....	71
Tabelle 22:	Ergebnisse des Rangkorrelationskoeffizienten von Spearman von Woche 0-1.....	73
Tabelle 23:	Ergebnisse des Rangkorrelationskoeffizienten von Spearman.....	74
Tabelle 24:	Wochenverlauf der HAM-D-Gesamtpunkte nach Improvementstatus.....	76

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Die Hormone des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Systems	12
Abbildung 2. Biosynthesewege der Steroidhormone	13
Abbildung 3. Strukturformel von Escitalopram	21
Abbildung 4. Strukturformel von Quetiapin	25
Abbildung 5. Ablaufschema der Studie.....	33
Abbildung 6. Medikamenteneinnahme der Patienten während der Studie	35
Abbildung 7. Ablaufschema eines Dex/CRH-Tests.....	36
Abbildung 8. HAM-D-Mittelwerte für die Gruppen ESC/QUE und ESC in Woche 0	41
Abbildung 9. Cortisol-Einzelwertkurven der Gruppe ESC/QUE in Woche 0	43
Abbildung 10. Cortisol-Einzelwertkurven der Gruppe ESC/QUE in Woche 1	43
Abbildung 11. Cortisol-Einzelwertkurven der Gruppe ESC/QUE in Woche 5	44
Abbildung 12. ACTH-Einzelwertkurven der Gruppe ESC/QUE in Woche 0.....	45
Abbildung 13. ACTH-Einzelwertkurven der Gruppe ESC/QUE in Woche 1.....	46
Abbildung 14. ACTH-Einzelwertkurven der Gruppe ESC/QUE in Woche 5.....	46
Abbildung 15. Cortisol-Einzelwertkurven der Gruppe ESC in Woche 0.....	48
Abbildung 16. Cortisol-Einzelwertkurven der Gruppe ESC in Woche 1.....	48
Abbildung 17. Cortisol-Einzelwertkurven der Gruppe ESC in Woche 5.....	49
Abbildung 18. ACTH-Einzelwertkurven der Gruppe ESC in Woche 0.....	50
Abbildung 19. ACTH-Einzelwertkurven der Gruppe ESC in Woche 1.....	51
Abbildung 20. ACTH-Einzelwertkurven der Gruppe ESC in Woche 5.....	51
Abbildung 21. Mittelwertkurven für Cortisol und ACTH in Woche 0	52
Abbildung 22. Mittelwertkurven für Cortisol und ACTH in Woche 1	52
Abbildung 23. Mittelwertkurven für Cortisol und ACTH in Woche 5	53
Abbildung 24. Cortisol- und ACTH-Mittelwerte vor Stimulation	53
Abbildung 25. Cortisol-AUC und ACTH-AUC	54
Abbildung 26. Anzahl der Suppressoren und Non-Suppressoren.....	56
Abbildung 27. Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation und Cortisol-AUC der Suppressoren ...	57
Abbildung 28. ACTH-Mittelwerte vor Stimulation und ACTH-AUC der Suppressoren	58
Abbildung 29. HAM-D-Mittelwerte der Suppressoren	59
Abbildung 30. Cortisol-Mittelwerte vor Stimulation und Cortisol-AUC der Non-Suppressoren	60
Abbildung 31. ACTH-Mittelwerte vor Stimulation und ACTH-AUC der Non-Suppressoren ..	61
Abbildung 32. HAM-D-Mittelwerte der Non-Suppressoren	63
Abbildung 33. Cortisol- und ACTH-Mittelwerte vor Stimulation bei Non-Respondern und Respondern	64
Abbildung 34. Cortisol-AUC und ACTH-AUC bei Non-Respondern und Respondern	65

Abbildung 35. Suppressionsstatus bei Non-Respondern und Respondern	66
Abbildung 36. Wochenverlauf HAM-D.....	67
Abbildung 37. Wochenverlauf HAM-Melancholiesubskala.....	67
Abbildung 38. Wochenverlauf CGI-Item 1.....	68
Abbildung 39. Anzahl der Responder und Non-Responder	69
Abbildung 40. Alter der Patienten und stationäre Aufenthaltsdauer bei Non-Respondern und Respondern der Gruppe ESC/QUE	69
Abbildung 41. Anzahl der Responder und Non-Responder	70
Abbildung 42. Stationäre Aufenthaltsdauer bei Non-Respondern	70
Abbildung 43. Korrelation der Cortisol- und ACTH-Mittelwerte vor Stimulation mit den HAM-D-Gesamtwerten.....	71
Abbildung 44. Korrelation der Cortisol-AUC und ACTH-AUC mit den HAM-D-Gesamtwerten	72
Abbildung 45. Korrelation der Cortisol-AUC und ACTH-AUC Woche 0-1 mit HAM-D- Gesamtwerten Woche 0-5	74
Abbildung 46. HAM-D-Mittelwerte der Improver und Non-Improver.....	75

8. Literaturverzeichnis

- Aina, Y. and J. L. Susman (2006). "Understanding comorbidity with depression and anxiety disorders." J Am Osteopath Assoc **106**(5 Suppl 2): S9-14.
- Aktories, K. (2009). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie : für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker ; mit 305 Tabellen ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch]. München, Elsevier, Urban & Fischer.
- al-Damluji, S. (1993). "Adrenergic control of the secretion of anterior pituitary hormones." Baillieres Clin Endocrinol Metab **7**(2): 355-392.
- Al Jurdi, R. K., L. A. Dixit, et al. (2010). "Role of extended release quetiapine in the management of bipolar disorders." Neuropsychiatr Dis Treat **6**: 29-35.
- Allolio, B., U. Deuss, et al. (1983). "Effect of meclastine, a selective H1 receptor antagonist, upon ACTH release." Clin Endocrinol (Oxf) **19**(2): 239-245.
- Alonso, J., M. C. Angermeyer, et al. (2004). "Use of mental health services in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project." Acta Psychiatr Scand Suppl(420): 47-54.
- Andlin-Sobocki, P., B. Jonsson, et al. (2005). "Cost of disorders of the brain in Europe." Eur J Neurol **12 Suppl 1**: 1-27.
- Andlin-Sobocki, P. and H. U. Wittchen (2005). "Cost of affective disorders in Europe." Eur J Neurol **12 Suppl 1**: 34-38.
- Appelhof, B. C., J. Huyser, et al. (2006). "Glucocorticoids and relapse of major depression (dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in relation to relapse of major depression)." Biol Psychiatry **59**(8): 696-701.
- Arborelius, L., M. J. Owens, et al. (1999). "The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders." J Endocrinol **160**(1): 1-12.
- Aubry, J. M., N. Gervasoni, et al. (2007). "The DEX/CRH neuroendocrine test and the prediction of depressive relapse in remitted depressed outpatients." J Psychiatr Res **41**(3-4): 290-294.
- Bagby, R. M., A. G. Ryder, et al. (2004). "The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight?" Am J Psychiatry **161**(12): 2163-2177.
- Baghai, T. C., H. J. Möller, et al. (2006). "Recent progress in pharmacological and non-pharmacological treatment options of major depression." Curr Pharm Des **12**(4): 503-515.
- Bakken, G. V., I. Rudberg, et al. (2009). "Metabolism of quetiapine by CYP3A4 and CYP3A5 in presence or absence of cytochrome B5." Drug Metab Dispos **37**(2): 254-258.
- Baldwin, D. S., E. H. Reines, et al. (2007). "Escitalopram therapy for major depression and anxiety disorders." Ann Pharmacother **41**(10): 1583-1592.
- Barden, N. (2004). "Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathophysiology of depression." J Psychiatry Neurosci **29**(3): 185-193.
- Bareggi, S. R., E. Mundo, et al. (2007). "The use of escitalopram beyond major depression: pharmacological aspects, efficacy and tolerability in anxiety disorders." Expert Opin Drug Metab Toxicol **3**(5): 741-753.

- Baune, B. T. (2008). "New developments in the management of major depressive disorder and generalized anxiety disorder: role of quetiapine." Neuropsychiatr Dis Treat **4**(6): 1181-1191.
- Baune, B. T., S. Caliskan, et al. (2007). "Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression." Hum Psychopharmacol **22**(1): 1-9.
- Beaulieu, J. M. and R. R. Gainetdinov (2011). "The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors." Pharmacol Rev **63**(1): 182-217.
- Bernal, M., J. M. Haro, et al. (2007). "Risk factors for suicidality in Europe: results from the ESEMED study." J Affect Disord **101**(1-3): 27-34.
- Bhagwagar, Z., S. Hafizi, et al. (2002). "Acute citalopram administration produces correlated increases in plasma and salivary cortisol." Psychopharmacology (Berl) **163**(1): 118-120.
- Bijl, R. V., R. de Graaf, et al. (2003). "The prevalence of treated and untreated mental disorders in five countries." Health Aff (Millwood) **22**(3): 122-133.
- Binder, E. B. and C. B. Nemeroff (2010). "The CRF system, stress, depression and anxiety- insights from human genetic studies." Mol Psychiatry **15**(6): 574-588.
- Bogart, G. T. and B. Chavez (2009). "Safety and efficacy of quetiapine in bipolar depression." Ann Pharmacother **43**(11): 1848-1856.
- Bourgeois, M. (1995). "[Importance of DSM IV (APA) and ICD-10 (WHO) in diagnosis and treatment of mood disorders]." Encephale **21 Spec No 5**: 47-52.
- Burke, W. J. (2002). "Escitalopram." Expert Opin Investig Drugs **11**(10): 1477-1486.
- Burke, W. J., I. Gergel, et al. (2002). "Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients." J Clin Psychiatry **63**(4): 331-336.
- Calabrese, J. R., P. E. Keck, Jr., et al. (2005). "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression." Am J Psychiatry **162**(7): 1351-1360.
- Calogero, A. E., R. Bernardini, et al. (1988). "Regulation of rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro: potential clinical implications." Adv Exp Med Biol **245**: 167-181.
- Carroll, B. J., G. C. Curtis, et al. (1976). "Urinary free cortisol excretion in depression." Psychol Med **6**(1): 43-50.
- Chang, T. and M. Fava (2010). "The future of psychopharmacology of depression." J Clin Psychiatry **71**(8): 971-975.
- Chrousos, G. P. (2009). "Stress and disorders of the stress system." Nat Rev Endocrinol **5**(7): 374-381.
- Cipriani, A., C. Santilli, et al. (2009). "Escitalopram versus other antidepressive agents for depression." Cochrane Database Syst Rev(2): CD006532.
- Clarke, D. M. and K. C. Currie (2009). "Depression, anxiety and their relationship with chronic diseases: a review of the epidemiology, risk and treatment evidence." Med J Aust **190**(7 Suppl): S54-60.
- Clausius, N., C. Born, et al. (2009). "[The relevance of dopamine agonists in the treatment of depression]." Neuropsychiatr **23**(1): 15-25.

- Cohrs, S., C. Roher, et al. (2006). "The atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine, but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects." Psychopharmacology (Berl) **185**(1): 11-18.
- Connolly, K. R. and M. E. Thase (2011). "If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies." Drugs **71**(1): 43-64.
- Contarino, A. and L. H. Gold (2002). "Targeted mutations of the corticotropin-releasing factor system: effects on physiology and behavior." Neuropeptides **36**(2-3): 103-116.
- Coplan, J. D., C. G. Abdallah, et al. (2010). "Early-life stress, corticotropin-releasing factor, and serotonin transporter gene: A pilot study." Psychoneuroendocrinology.
- Coppen, A. (1967). "The biochemistry of affective disorders." Br J Psychiatry **113**(504): 1237-1264.
- Cousins, D. A., K. Butts, et al. (2009). "The role of dopamine in bipolar disorder." Bipolar Disord **11**(8): 787-806.
- Cuijpers, P. and F. Smit (2002). "Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies." J Affect Disord **72**(3): 227-236.
- Damm, J., D. Eser, et al. (2009). "[Core symptoms of depression. Effectiveness of antidepressant therapy]." Nervenarzt **80**(5): 515-516, 518, 520 passim.
- de Boer, T. (1995). "The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission." Int Clin Psychopharmacol **10 Suppl 4**: 19-23.
- de Borja Goncalves Guerra, A., S. Castel, et al. (2005). "Neuroendocrine effects of quetiapine in healthy volunteers." Int J Neuropsychopharmacol **8**(1): 49-57.
- de Kloet, E. R. (2009). "[Stress: a neurobiological perspective]." Tijdschr Psychiatr **51**(8): 541-550.
- de Kloet, E. R., C. P. Fitzsimons, et al. (2009). "Glucocorticoid signaling and stress-related limbic susceptibility pathway: about receptors, transcription machinery and microRNA." Brain Res **1293**: 129-141.
- Deuschle, M., B. Weber, et al. (1998). "Effects of major depression, aging and gender upon calculated diurnal free plasma cortisol concentrations: a re-evaluation study." Stress **2**(4): 281-287.
- DeVane, C. L. and C. B. Nemeroff (2001). "Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic." Clin Pharmacokinet **40**(7): 509-522.
- Dietrich, D. E., C. Bonnemann, et al. (2007). "[Cortico-limbic mechanisms of affect regulation in the therapy of depression]." Psychiatr Prax **34 Suppl 3**: S287-291.
- Dilling, H. (2010). Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen : mit Glossar und diagnostischen Kriterien ICD-10:DCR-10 und Referenztabellen ICD-10 v.s. DSM-IV-TR. Bern, Huber.
- Duman, R. S. (2009). "Neuronal damage and protection in the pathophysiology and treatment of psychiatric illness: stress and depression." Dialogues Clin Neurosci **11**(3): 239-255.
- Duman, R. S. and L. M. Monteggia (2006). "A neurotrophic model for stress-related mood disorders." Biol Psychiatry **59**(12): 1116-1127.

- Dunlop, B. W. and C. B. Nemeroff (2007). "The role of dopamine in the pathophysiology of depression." Arch Gen Psychiatry **64**(3): 327-337.
- El-Khalili, N., M. Joyce, et al. (2010). "Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study." Int J Neuropsychopharmacol **13**(7): 917-932.
- Feldman, S., M. E. Newman, et al. (1998). "Role of serotonin in the amygdala in hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses." Neuroreport **9**(9): 2007-2009.
- Fernandez, A., J. M. Haro, et al. (2007). "Treatment adequacy for anxiety and depressive disorders in six European countries." Br J Psychiatry **190**: 172-173.
- Friemel, S., S. Bernert, et al. (2005). "[The direct costs of depressive disorders in Germany]." Psychiatr Prax **32**(3): 113-121.
- Frodl, T., M. Jager, et al. (2008). "Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study." J Psychiatry Neurosci **33**(5): 423-430.
- Frodl, T., N. Koutsouleris, et al. (2008). "Reduced gray matter brain volumes are associated with variants of the serotonin transporter gene in major depression." Mol Psychiatry **13**(12): 1093-1101.
- Frodl, T., E. Reinhold, et al. (2010). "Childhood stress, serotonin transporter gene and brain structures in major depression." Neuropsychopharmacology **35**(6): 1383-1390.
- Frodl, T., C. Schüle, et al. (2007). "Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression." Arch Gen Psychiatry **64**(4): 410-416.
- Frodl, T. S., N. Koutsouleris, et al. (2008). "Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress?" Arch Gen Psychiatry **65**(10): 1156-1165.
- Gallagher, P., N. Malik, et al. (2008). "Antiglucocorticoid treatments for mood disorders." Cochrane Database Syst Rev(1): CD005168.
- Galvao-de Almeida, A., C. Guindalini, et al. (2010). "Can antidepressants prevent interferon-alpha-induced depression? A review of the literature." Gen Hosp Psychiatry **32**(4): 401-405.
- Garnock-Jones, K. P. and P. L. McCormack (2010). "Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive disorder in adults." CNS Drugs **24**(9): 769-796.
- Gelenberg, A. J. (2010). "The prevalence and impact of depression." J Clin Psychiatry **71**(3): e06.
- Gelenberg, A. J. (2010). "A review of the current guidelines for depression treatment." J Clin Psychiatry **71**(7): e15.
- Geraciotti, T. D., Jr., L. L. Carpenter, et al. (2006). "Elevated cerebrospinal fluid substance p concentrations in posttraumatic stress disorder and major depression." Am J Psychiatry **163**(4): 637-643.
- Gold, P. W. and G. P. Chrousos (2002). "Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states." Mol Psychiatry **7**(3): 254-275.

- Gold, P. W., J. Licinio, et al. (1995). "Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs." Ann N Y Acad Sci **771**: 716-729.
- Gold, S. M. and M. R. Irwin (2006). "Depression and immunity: inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis." Neurol Clin **24**(3): 507-519.
- Gorman, J. M. and J. M. Kent (1999). "SSRIs and SNRIs: broad spectrum of efficacy beyond major depression." J Clin Psychiatry **60 Suppl 4**: 33-38; discussion 39.
- Haddjeri, N., C. de Montigny, et al. (1997). "Modulation of the firing activity of noradrenergic neurones in the rat locus coeruleus by the 5-hydroxytryptamine system." Br J Pharmacol **120**(5): 865-875.
- Hahn, M. K., J. U. Blackford, et al. (2008). "Multivariate permutation analysis associates multiple polymorphisms with subphenotypes of major depression." Genes Brain Behav **7**(4): 487-495.
- Halbreich, U., G. M. Asnis, et al. (1985). "Cortisol secretion in endogenous depression. I. Basal plasma levels." Arch Gen Psychiatry **42**(9): 904-908.
- Hamilton, M. (1960). "A rating scale for depression." J Neurol Neurosurg Psychiatry **23**: 56-62.
- Hamilton, M. (1967). "Development of a rating scale for primary depressive illness." Br J Soc Clin Psychol **6**(4): 278-296.
- Hanley, N. R. and L. D. Van de Kar (2003). "Serotonin and the neuroendocrine regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and disease." Vitam Horm **66**: 189-255.
- Hatz, H. J. (1998). Glucocorticoide : immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien. Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges.
- Hatzimanolis, J., L. Lykouras, et al. (1998). "Neurochemical variables in schizophrenic patients during switching from neuroleptics to clozapine." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **22**(7): 1077-1085.
- Hatzinger, M. (2009). "[Mood stabilizers]." Ther Umsch **66**(6): 413-424.
- Hatzinger, M. (2010). "[Biological treatment strategies of depression - psychopharmacology and non-pharmacological methods.]." Ther Umsch **67**(11): 585-591.
- Hawken, E. R., J. A. Owen, et al. (2009). "Specific effects of escitalopram on neuroendocrine response." Psychopharmacology (Berl) **207**(1): 27-34.
- Heinrichs, S. C. and G. F. Koob (2004). "Corticotropin-releasing factor in brain: a role in activation, arousal, and affect regulation." J Pharmacol Exp Ther **311**(2): 427-440.
- Herman, J. P. and N. K. Mueller (2006). "Role of the ventral subiculum in stress integration." Behav Brain Res **174**(2): 215-224.
- Herman, J. P., M. M. Ostrander, et al. (2005). "Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **29**(8): 1201-1213.
- Heuser, I., A. Yassouridis, et al. (1994). "The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders." J Psychiatr Res **28**(4): 341-356.
- Himmerich, H., E. B. Binder, et al. (2006). "Successful antidepressant therapy restores the disturbed interplay between TNF-alpha system and HPA axis." Biol Psychiatry **60**(8): 882-888.

- Hollon, S. D., R. C. Shelton, et al. (2006). "Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR*D clinical trial." *J Psychiatr Res* **40**(1): 59-69.
- Holsboer, F. (2000). "The corticosteroid receptor hypothesis of depression." *Neuropsychopharmacology* **23**(5): 477-501.
- Holsboer, F. and M. Ising (2008). "Central CRH system in depression and anxiety--evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists." *Eur J Pharmacol* **583**(2-3): 350-357.
- Holsboer, F. and M. Ising (2010). "Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy." *Annu Rev Psychol* **61**: 81-109, C101-111.
- Ising, M., S. Horstmann, et al. (2007). "Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker?" *Biol Psychiatry* **62**(1): 47-54.
- Iyer, R. N. and C. W. Bradberry (1996). "Serotonin-mediated increase in prefrontal cortex dopamine release: pharmacological characterization." *J Pharmacol Exp Ther* **277**(1): 40-47.
- Jablensky, A. (1999). "The nature of psychiatric classification: issues beyond ICD-10 and DSM-IV." *Aust N Z J Psychiatry* **33**(2): 137-144.
- Jankord, R. and J. P. Herman (2008). "Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress." *Ann N Y Acad Sci* **1148**: 64-73.
- Jensen, N. H., R. M. Rodriguiz, et al. (2008). "N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity." *Neuropsychopharmacology* **33**(10): 2303-2312.
- Joffe, P., F. S. Larsen, et al. (1998). "Single-dose pharmacokinetics of citalopram in patients with moderate renal insufficiency or hepatic cirrhosis compared with healthy subjects." *Eur J Clin Pharmacol* **54**(3): 237-242.
- Jones, M. T., E. W. Hillhouse, et al. (1976). "Effect on various putative neurotransmitters on the secretion of corticotrophin-releasing hormone from the rat hypothalamus in vitro-a model of the neurotransmitters involved." *J Endocrinol* **69**(1): 1-10.
- Kahn, R. S., L. Siever, et al. (1993). "Haloperidol and clozapine treatment and their effect on M-chlorophenylpiperazine-mediated responses in schizophrenia: implications for the mechanism of action of clozapine." *Psychopharmacology (Berl)* **112**(1 Suppl): S90-94.
- Kasckow, J. W., D. Baker, et al. (2001). "Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder." *Peptides* **22**(5): 845-851.
- Kasper, S., J. Sacher, et al. (2009). "Differences in the dynamics of serotonin reuptake transporter occupancy may explain superior clinical efficacy of escitalopram versus citalopram." *Int Clin Psychopharmacol* **24**(3): 119-125.
- Keen-Rhinehart, E., V. Michopoulos, et al. (2009). "Continuous expression of corticotropin-releasing factor in the central nucleus of the amygdala emulates the dysregulation of the stress and reproductive axes." *Mol Psychiatry* **14**(1): 37-50.

- Kennedy, S. H., H. F. Andersen, et al. (2009). "Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis." Curr Med Res Opin **25**(1): 161-175.
- Kennedy, S. H. and S. J. Rizvi (2010). "Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness." CNS Drugs **24**(6): 479-499.
- Kessler, R. C., P. Berglund, et al. (2003). "The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)." JAMA **289**(23): 3095-3105.
- Ketter, T. A. (2010). "Diagnostic features, prevalence, and impact of bipolar disorder." J Clin Psychiatry **71**(6): e14.
- Kirsch, I., B. J. Deacon, et al. (2008). "Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration." PLoS Med **5**(2): e45.
- Kjaer, A., U. Knigge, et al. (1992). "Histamine H1 and H2 receptor activation stimulates ACTH and beta-endorphin secretion by increasing corticotropin-releasing hormone in the hypophyseal portal blood." Neuroendocrinology **56**(6): 851-855.
- Konarski, J. Z., R. S. McIntyre, et al. (2008). "Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder." Bipolar Disord **10**(1): 1-37.
- Konstantinidis, A., W. Hrubos, et al. (2007). "Quetiapine in combination with citalopram in patients with unipolar psychotic depression." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **31**(1): 242-247.
- Kuepper, Y., S. Bausch, et al. (2006). "S-Citalopram in neuroendocrine challenge-tests: serotonergic responsivity in healthy male and female human participants." Psychoneuroendocrinology **31**(10): 1200-1207.
- Kunugi, H., I. Ida, et al. (2006). "Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a Multicenter Study." Neuropsychopharmacology **31**(1): 212-220.
- Laakmann, G., M. Wittmann, et al. (1986). "Effects of receptor blockers (methysergide, propranolol, phentolamine, yohimbine and prazosin) on desimipramine-induced pituitary hormone stimulation in humans--III. Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis." Psychoneuroendocrinology **11**(4): 475-489.
- Lam, R. W. and H. F. Andersen (2006). "The influence of baseline severity on efficacy of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: an extended analysis." Pharmacopsychiatry **39**(5): 180-184.
- Lam, R. W., H. F. Andersen, et al. (2008). "Escitalopram and duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a pooled analysis of two trials." Int Clin Psychopharmacol **23**(4): 181-187.
- Lam, R. W., S. L. Lonn, et al. (2010). "Escitalopram versus serotonin noradrenaline reuptake inhibitors as second step treatment for patients with major depressive disorder: a pooled analysis." Int Clin Psychopharmacol **25**(4): 199-203.
- Lenze, E. J., R. C. Mantella, et al. (2010). "Elevated Cortisol in Older Adults With Generalized Anxiety Disorder Is Reduced by Treatment: A Placebo-Controlled Evaluation of Escitalopram." Am J Geriatr Psychiatry.

- Lepola, U. M., H. Loft, et al. (2003). "Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care." Int Clin Psychopharmacol **18**(4): 211-217.
- Levinson, D. F. (2006). "The genetics of depression: a review." Biol Psychiatry **60**(2): 84-92.
- Lewis, D. A. and B. M. Sherman (1984). "Serotonergic stimulation of adrenocorticotropin secretion in man." J Clin Endocrinol Metab **58**(3): 458-462.
- Linkowski, P., J. Mendlewicz, et al. (1985). "The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness." J Clin Endocrinol Metab **61**(3): 429-438.
- Llorca, P. M. and J. L. Fernandez (2007). "Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: clinical efficacy, tolerability and cost-effectiveness vs. venlafaxine extended-release formulation." Int J Clin Pract **61**(4): 702-710.
- Lorenzetti, V., N. B. Allen, et al. (2009). "Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies." J Affect Disord **117**(1-2): 1-17.
- MacLean, P. D. (1952). "Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain)." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **4**(4): 407-418.
- Marek, G. J., L. L. Carpenter, et al. (2003). "Synergistic action of 5-HT_{2A} antagonists and selective serotonin reuptake inhibitors in neuropsychiatric disorders." Neuropsychopharmacology **28**(2): 402-412.
- Markianos, M., J. Hatzimanolis, et al. (1999). "Switch from neuroleptics to clozapine does not influence pituitary-gonadal axis hormone levels in male schizophrenic patients." Eur Neuropsychopharmacol **9**(6): 533-536.
- Mathers, C. D. and D. Loncar (2006). "Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030." PLoS Med **3**(11): e442.
- Matrix Laboratories. (2010). "Matrix Laboratories Limited. List of Products." Retrieved 12.12.2010, from <http://www.matrixlabsindia.com/inside/underdevp.asp>.
- Mayberg, H. S. (2003). "Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment." Br Med Bull **65**: 193-207.
- Mayberg, H. S. (2009). "Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression." J Clin Invest **119**(4): 717-725.
- Mazure, C. M. (1998). "Life stressors as risk factors in depression." Clinical Psychology-Science and Practice **5**(3): 291-313.
- McGirr, A., J. Renaud, et al. (2008). "Course of major depressive disorder and suicide outcome: a psychological autopsy study." J Clin Psychiatry **69**(6): 966-970.
- McIntyre, R. S., D. J. Muzina, et al. (2009). "Quetiapine XR efficacy and tolerability as monotherapy and as adjunctive treatment to conventional antidepressants in the acute and maintenance treatment of major depressive disorder: a review of registration trials." Expert Opin Pharmacother **10**(18): 3061-3075.
- McIntyre, R. S., J. K. Soczynska, et al. (2007). "A preclinical and clinical rationale for quetiapine in mood syndromes." Expert Opin Pharmacother **8**(9): 1211-1219.
- McLaughlin, T. P., R. K. Khandker, et al. (2006). "Overlap of anxiety and depression in a managed care population: Prevalence and association with resource utilization." J Clin Psychiatry **67**(8): 1187-1193.

- Meltzer, H. Y. (1989). "Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia." Psychopharmacology (Berl) **99 Suppl**: S18-27.
- Meltzer, H. Y., Z. Li, et al. (2003). "Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **27**(7): 1159-1172.
- Mergl, R., I. Seidscheck, et al. (2007). "Depressive, anxiety, and somatoform disorders in primary care: prevalence and recognition." Depress Anxiety **24**(3): 185-195.
- Miller, A. H., V. Maletic, et al. (2009). "Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression." Biol Psychiatry **65**(9): 732-741.
- Mnie-Filali, O., M. El Mansari, et al. (2007). "[Escitalopram: a selective inhibitor and allosteric modulator of the serotonin transporter]." Encephale **33**(6): 965-972.
- Möller, H.-J., G. Laux, et al. (2009). Psychiatrie und Psychotherapie : 241 Tabellen ; [mit Patientengesprächen auf Video-CD-ROM]. Stuttgart, Thieme.
- Möller, H. J., S. Langer, et al. (2007). "Escitalopram in clinical practice: results of an open-label trial in outpatients with depression in a naturalistic setting in Germany." Pharmacopsychiatry **40**(2): 53-57.
- Monroe, S. M., K. Harkness, et al. (2001). "Life stress and the symptoms of major depression." Journal of Nervous and Mental Disease **189**(3): 168-175.
- Montgomery, S., T. Hansen, et al. (2010). "Efficacy of escitalopram compared to citalopram: a meta-analysis." Int J Neuropsychopharmacol: 1-8.
- Montgomery, S. A., D. S. Baldwin, et al. (2007). "Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence." Int Clin Psychopharmacol **22**(6): 323-329.
- Moore, N., H. Verdoux, et al. (2005). "Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder." Int Clin Psychopharmacol **20**(3): 131-137.
- Mork, A., M. Kreilgaard, et al. (2003). "The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats." Neuropharmacology **45**(2): 167-173.
- Nader, N., G. P. Chrousos, et al. (2010). "Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis." Trends Endocrinol Metab **21**(5): 277-286.
- Naert, G., G. Ixart, et al. (2010). "Brain-derived neurotrophic factor and hypothalamic-pituitary-adrenal axis adaptation processes in a depressive-like state induced by chronic restraint stress." Mol Cell Neurosci.
- Nemeroff, C. B. and M. J. Owens (2002). "Treatment of mood disorders." Nat Neurosci **5 Suppl**: 1068-1070.
- Nestler, E. J., M. Barrot, et al. (2002). "Neurobiology of depression." Neuron **34**(1): 13-25.
- Newport, D. J., C. Heim, et al. (2003). "Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor (CRF) and vasopressin concentrations predict pituitary response in the CRF stimulation test: a multiple regression analysis." Neuropsychopharmacology **28**(3): 569-576.

- Nikisch, G. (2009). "Involvement and role of antidepressant drugs of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucocorticoid receptor function." Neuro Endocrinol Lett **30**(1): 11-16.
- Nikisch, G., C. B. Eap, et al. (2008). "Citalopram enantiomers in plasma and cerebrospinal fluid of ABCB1 genotyped depressive patients and clinical response: a pilot study." Pharmacol Res **58**(5-6): 344-347.
- Nikisch, G., A. A. Mathe, et al. (2005). "Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression: relationship with S-citalopram concentrations in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and clinical response." Psychopharmacology (Berl) **181**(4): 751-760.
- O'Brien, S. M., L. V. Scott, et al. (2004). "Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment." Hum Psychopharmacol **19**(6): 397-403.
- O'Mara, S. (2006). "Controlling hippocampal output: the central role of subiculum in hippocampal information processing." Behav Brain Res **174**(2): 304-312.
- Olesen, J. and M. Leonardi (2003). "The burden of brain diseases in Europe." Eur J Neurol **10**(5): 471-477.
- Owens, M. J., D. L. Knight, et al. (2001). "Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine." Biol Psychiatry **50**(5): 345-350.
- Palkovits, M. (1999). "Interconnections between the neuroendocrine hypothalamus and the central autonomic system. Geoffrey Harris Memorial Lecture, Kitakyushu, Japan, October 1998." Front Neuroendocrinol **20**(4): 270-295.
- Papakostas, G. I. (2009). "Managing partial response or nonresponse: switching, augmentation, and combination strategies for major depressive disorder." J Clin Psychiatry **70 Suppl 6**: 16-25.
- Pariante, C. M. and A. H. Miller (2001). "Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment." Biol Psychiatry **49**(5): 391-404.
- Paykel, E. S. (2002). "Mood disorders: review of current diagnostic systems." Psychopathology **35**(2-3): 94-99.
- Pelissolo, A. (2008). "[Efficacy and tolerability of escitalopram in anxiety disorders: a review]." Encephale **34**(4): 400-408.
- Penninx, B. W. and R. van Dyck (2010). "[Depression and somatic comorbidity]." Ned Tijdschr Geneesk **154**: A1784.
- Philip, N. S., L. L. Carpenter, et al. (2008). "Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics: a review of the current literature." J Psychiatr Pract **14**(1): 34-44.
- Plenge, P., U. Gether, et al. (2007). "Allosteric effects of R- and S-citalopram on the human 5-HT transporter: evidence for distinct high- and low-affinity binding sites." Eur J Pharmacol **567**(1-2): 1-9.
- Posener, J. A., L. Wang, et al. (2003). "High-dimensional mapping of the hippocampus in depression." Am J Psychiatry **160**(1): 83-89.
- Purba, J. S., W. J. Hoogendijk, et al. (1996). "Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression." Arch Gen Psychiatry **53**(2): 137-143.

- Quintin, P. and P. Thomas (2004). "[Efficacy of atypical antipsychotics in depressive syndromes.]." Encephale **30**(6): 583-589.
- Raadsheer, F. C., W. J. Hoogendijk, et al. (1994). "Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients." Neuroendocrinology **60**(4): 436-444.
- Rao, N. (2007). "The clinical pharmacokinetics of escitalopram." Clin Pharmacokinet **46**(4): 281-290.
- Rapaport, M. H., A. Bose, et al. (2004). "Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes." J Clin Psychiatry **65**(1): 44-49.
- Ravindran, A. V., J. Griffiths, et al. (1995). "Stressful Life Events and Coping Styles in Relation to Dysthymia and Major Depressive Disorder - Variations Associated with Alleviation of Symptoms Following Pharmacotherapy." Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry **19**(4): 637-653.
- Regestein, Q. R., L. I. Rose, et al. (1972). "Psychopathology in Cushing's syndrome." Arch Intern Med **130**(1): 114-117.
- Reilly, M. A. and E. B. Sigg (1982). "Suppression of histamine-induced adrenocorticotrophic hormone release by antihistamines and antidepressants." J Pharmacol Exp Ther **222**(3): 583-588.
- Rice, F. (2009). "The genetics of depression in childhood and adolescence." Curr Psychiatry Rep **11**(2): 167-173.
- Richelson, E. and T. Souder (2000). "Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds." Life Sci **68**(1): 29-39.
- Risch, N., R. Herrell, et al. (2009). "Interaction Between the Serotonin Transporter Gene (5-HTTLPR), Stressful Life Events, and Risk of Depression A Meta-analysis." Jama-Journal of the American Medical Association **301**(23): 2462-2471.
- Rubin, R. T., T. H. Miller, et al. (2006). "Adrenal cortical responses to low- and high-dose ACTH(1-24) administration in major depressives vs. matched controls." Psychiatry Res **143**(1): 43-50.
- Rubin, R. T., J. J. Phillips, et al. (1995). "Adrenal gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment." Arch Gen Psychiatry **52**(3): 213-218.
- Salize, H. J., K. Stamm, et al. (2004). "[Cost of care for depressive disorders in primary and specialized care in Germany]." Psychiatr Prax **31**(3): 147-156.
- Saller, C. F. and A. I. Salama (1993). "Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic." Psychopharmacology (Berl) **112**(2-3): 285-292.
- Salvadore, G., J. A. Quiroz, et al. (2010). "The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: a review." J Clin Psychiatry **71**(11): 1488-1501.
- Sanchez, C. (2006). "The pharmacology of citalopram enantiomers: the antagonism by R-citalopram on the effect of S-citalopram." Basic Clin Pharmacol Toxicol **99**(2): 91-95.
- Sanchez, C., K. P. Bogeso, et al. (2004). "Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer." Psychopharmacology (Berl) **174**(2): 163-176.
- Sapolsky, R. M. (2000). "The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death." Biol Psychiatry **48**(8): 755-765.

- Savitz, J. B. and W. C. Drevets (2009). "Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates." Neuroscience **164**(1): 300-330.
- Scheepers, F. E., C. C. Gespen de Wied, et al. (2001). "The effect of olanzapine treatment on m-chlorophenylpiperazine-induced hormone release in schizophrenia." J Clin Psychopharmacol **21**(6): 575-582.
- Schildkraut, J. J. (1965). "The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence." Am J Psychiatry **122**(5): 509-522.
- Schmidt, R. F. (2001). Neuro- und Sinnesphysiologie : mit 12 Tabellen. Berlin [u.a.], Springer.
- Schüle, C., T. C. Baghai, et al. (2009). "The combined dexamethasone/CRH Test (DEX/CRH test) and prediction of acute treatment response in major depression." PLoS One **4**(1): e4324.
- Schüle, C., T. C. Baghai, et al. (2009). "Hypothalamic-pituitary-adrenocortical system dysregulation and new treatment strategies in depression." Expert Rev Neurother **9**(7): 1005-1019.
- Schüle, C., T. C. Baghai, et al. (2009). "Effects of mirtazapine on dehydroepiandrosterone-sulfate and cortisol plasma concentrations in depressed patients." J Psychiatr Res **43**(5): 538-545.
- Schüle, C., T. C. Baghai, et al. (2006). "Time course of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity during treatment with reboxetine and mirtazapine in depressed patients." Psychopharmacology (Berl) **186**(4): 601-611.
- Schulte-Körne, G. and A. K. Allgaier (2008). "[The genetics of depressive disorders]." Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother **36**(1): 27-43.
- Schweiger, U., B. Weber, et al. (2000). "Lumbar bone mineral density in patients with major depression: evidence of increased bone loss at follow-up." Am J Psychiatry **157**(1): 118-120.
- Scott, L. V. and T. G. Dinan (1998). "Vasopressin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: implications for the pathophysiology of depression." Life Sci **62**(22): 1985-1998.
- Seeman, P. (2002). "Atypical antipsychotics: mechanism of action." Can J Psychiatry **47**(1): 27-38.
- Sharpley, A. L., M. E. Attenburrow, et al. (2005). "Olanzapine increases slow wave sleep and sleep continuity in SSRI-resistant depressed patients." J Clin Psychiatry **66**(4): 450-454.
- Shelton, R. C. and G. I. Papakostas (2008). "Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder." Acta Psychiatr Scand **117**(4): 253-259.
- Silbernagl, S. (2005). Physiologie : [ideal für die neue AO] ; zahlreiche Tabellen. Stuttgart [u.a.], Thieme.
- Statistisches Bundesamt Deutschland (2010). Pressemitteilung Nr.280 vom 11.08.2010: Hohe Kosten durch Demenz und Depressionen. Wiesbaden, Statistisches Bundesamt Deutschland.
- Sullivan, P. F., M. C. Neale, et al. (2000). "Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis." Am J Psychiatry **157**(10): 1552-1562.

- Sullivan, R. M. and A. Gratton (2002). "Prefrontal cortical regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in the rat and implications for psychopathology: side matters." Psychoneuroendocrinology **27**(1-2): 99-114.
- Thase, M. E. (2003). "Achieving remission and managing relapse in depression." J Clin Psychiatry **64 Suppl 18**: 3-7.
- Thase, M. E., W. Macfadden, et al. (2006). "Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study)." J Clin Psychopharmacol **26**(6): 600-609.
- Traskman, L., G. Tybring, et al. (1980). "Cortisol in the CSF of depressed and suicidal patients." Arch Gen Psychiatry **37**(7): 761-767.
- Trepel, M. (2004). Neuroanatomie : Struktur und Funktion; mit 27 Tabellen. München, Urban & Fischer.
- Trkulja, V. (2010). "Is escitalopram really relevantly superior to citalopram in treatment of major depressive disorder? A meta-analysis of head-to-head randomized trials." Croat Med J **51**(1): 61-73.
- Vacheron-Trystram, M. N., A. Braitman, et al. (2004). "[Antipsychotics in bipolar disorders]." Encephale **30**(5): 417-424.
- von Moltke, L. L., D. J. Greenblatt, et al. (2001). "Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram." Drug Metab Dispos **29**(8): 1102-1109.
- Wacker, H. R. (2000). "[Epidemiology and comorbidity of depressive disorders]." Ther Umsch **57**(2): 53-58.
- Wade, A., O. Michael Lemming, et al. (2002). "Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care." Int Clin Psychopharmacol **17**(3): 95-102.
- Watson, S., P. Gallagher, et al. (2002). "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression." Psychol Med **32**(6): 1021-1028.
- Watson, S., P. Gallagher, et al. (2006). "The dex/CRH test--is it better than the DST?" Psychoneuroendocrinology **31**(7): 889-894.
- Waugh, J. and K. L. Goa (2003). "Escitalopram : a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders." CNS Drugs **17**(5): 343-362.
- Weber-Hamann, B., D. Kopf, et al. (2005). "Activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system and oral glucose tolerance in depressed patients." Neuroendocrinology **81**(3): 200-204.
- Weber, B., U. Schweiger, et al. (2000). "Major depression and impaired glucose tolerance." Exp Clin Endocrinol Diabetes **108**(3): 187-190.
- Weisler, R., M. Joyce, et al. (2009). "Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study." CNS Spectr **14**(6): 299-313.
- Weissman, M. M., R. C. Bland, et al. (1996). "Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder." JAMA **276**(4): 293-299.
- WHO. (2010). "Mental health. Depression. Facts." Retrieved 29.11.2010, from http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/.

- Wittchen, H. U. and F. Jacobi (2005). "Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies." Eur Neuropsychopharmacol **15**(4): 357-376.
- Young, E. A., D. Vazquez, et al. (2006). "Saliva cortisol and response to dexamethasone in children of depressed parents." Biol Psychiatry **60**(8): 831-836.
- Zhang, W., K. W. Perry, et al. (2000). "Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex." Neuropsychopharmacology **23**(3): 250-262.
- Zhornitsky, S., S. Potvin, et al. (2011). "Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders: a systematic review of the placebo-controlled monotherapy and add-on trials." Int Clin Psychopharmacol **26**(4): 183-192.
- Zimmerman, M., I. Chelminski, et al. (2004). "A review of studies of the Hamilton depression rating scale in healthy controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression." Journal of Nervous and Mental Disease **192**(9): 595-601.
- Zobel, A., F. Jessen, et al. (2008). "Unipolar depression and hippocampal volume: impact of DNA sequence variants of the glucocorticoid receptor gene." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **147B**(6): 836-843.

9. Danksagung

Mein Dank gilt zuerst Herrn PD Dr. med. Cornelius Schüle für die Bereitstellung des Themas, die allzeit freundliche und hilfreiche Unterstützung beim Verfassen der Dissertation, sowie die wertvollen Anregungen zur statistischen Auswertung.

Meiner Betreuerin Frau Dr. med. Caroline Nothdurfter möchte ich ganz besonders danken, da ihr unermüdlicher Einsatz und ihre tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Studie sowie das geduldige Korrekturlesen der Arbeit wesentlich zum Gelingen beigetragen haben.

Ferner möchte ich mich beim gesamten damaligen Pflege- und Ärzteteam der Station D1 und allen beteiligten Psychologinnen für ihre Unterstützung bei der Bewerksstellung der Studie bedanken.

Zudem bedanke ich mich bei allen Patienten, die bereit waren, durch ihre Teilnahme den entscheidenden Beitrag zu unserer Studie zu leisten.

Schließlich möchte ich mich noch bei meiner Familie bedanken, die mir mein Studium generell ermöglicht und mich auch bei dieser Arbeit in jeder Hinsicht unterstützt haben.